

MARA FERNANDES MARANHÃO GIRÃO

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA
REPETITIVA DO CÓRTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL
ESQUERDO NO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR
ASSOCIADO À OBESIDADE: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutora em Ciências.

São Paulo

2024

MARA FERNANDES MARANHÃO GIRÃO

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA
REPETITIVA DO CÓRTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL
ESQUERDO NO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR
ASSOCIADO À OBESIDADE: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Orientadora

Profa. Dra. Angélica de Medeiros Claudino

São Paulo

2024

Girão, Mara Fernandes Maranhão

Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva do córtex prefrontal dorsolateral esquerdo no transtorno de compulsão alimentar associado à obesidade: ensaio clínico duplo cego, randomizado e controlado / Mara Fernandes Maranhão. – São Paulo, 2024.

xii 145f

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Psicologia Médica.

Título em inglês: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder associated with obesity: a double-blind randomized controlled trial.

1. Transtorno da compulsão alimentar/terapia.
2. Obesidade.
3. Estimulação magnética transcraniana repetitiva.
4. Ensaio clínico controlado.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM

PSIQUIATRIA E PSICOLOGIA MÉDICA

CHEFE DO DEPARTAMENTO:

Prof. Dr. Sérgio Baxter Andreoli

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Profa. Dra. Sheila Cavalcante Caetano

MARA FERNANDES MARANHÃO

**EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA
REPETITIVA DO CÓRTEX PREFRONTAL DORSOLATERAL
ESQUERDO NO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR
ASSOCIADO À OBESIDADE: ENSAIO CLÍNICO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO E CONTROLADO**

PRESIDENTE DA BANCA

Profa. Dra. Angélica de Medeiros Claudino

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Taki Athanássios Cordás

Prof. Dr. José Carlos Appolinário

Prof. Dr. Ary Gadelha de Alencar Araripe

Prof. Dr. Thiago Marques Fidalgo

Dr. Carlos Eduardo Ferreira de Moraes (Suplente)

Dra. Angela Cristina Cesar Terzian (Suplente)

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a todos os participantes desse estudo, pela confiança depositada nos pesquisadores, bem como pela paciência e assiduidade em todas as etapas da pesquisa.

À minha filha, Manuela, e ao meu esposo, Franclen, por me oferecerem apoio e sentido ao longo dessa trajetória.

Aos meus pais, Antônio e Maria de Fátima, pelo amor e incentivo fundamentais ao meu crescimento pessoal e profissional

À minha madrinha, Jacinta, pelo cuidado e companheirismo que suavizaram meu caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora e mentora, **Profa. Dra. Angélica de Medeiros Claudino**, pelo incansável apoio, orientação e disponibilidade manifestados. Sem sua valiosa contribuição, paciência e persistência, não teria sido possível finalizar essa dissertação.

Aos pesquisadores internacionais que colaboraram com o estudo, **Ian Campbell** e **Ulrike Schmidt**, os quais ofereceram valiosas contribuições nas etapas de elaboração do projeto e, posteriormente, na discussão e compreensão dos resultados.

A minha companheira no projeto, e amiga, **Nara Mendes Estella**, que generosamente ofereceu seu apoio, tempo e conhecimentos, sempre que os solicitei.

A **Hugo Cogo**, estatístico que contribuiu com sua expertise para o desenho desse ensaio clínico e esteve disponível e acessível ao longo de todo o estudo para esclarecer dúvidas e discutir a análise dos dados.

A **Letícia Pereira**, que contribuiu de forma valiosa com o recrutamento de pacientes para o estudo.

Aos colegas do PROATA-UNIFESP, em especial às amigas **Mônica di Pietro** e **Marly Palavras**, pelas palavras de incentivo e por compartilharem seus conhecimentos comigo

A **Deus**, pelo dom da vida e pela oportunidade de concluir mais uma etapa de minha trajetória.

LISTA DE SIGLAS EM PORTUGUÊS

AN:	Anorexia Nervosa
CA:	Compulsão Alimentar
CCA:	Córtex Cingulado Anterior
CPFvm:	Córtex Prefrontal ventromedial
CPFDL:	Córtex Prefrontal Dorsolateral
BN:	Bulimia Nervosa
ECA:	Episódio(s) de Compulsão Alimentar
EMTr:	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
EVA:	Escala Visual Analógica
IMC:	Índice de Massa Corporal
PROATA:	Programa de Atenção aos Transtornos Alimentares
RNM:	Ressonância Nuclear Magnética
RNMf:	Ressonância Nuclear Magnética funcional
TA:	Transtorno Alimentar
TCA:	Transtorno de Compulsão Alimentar

LISTA DE SIGLAS EM INGLÊS

AN:	Anorexia nervosa
BN:	Bulimia Nervosa
BEE:	Binge Eating Episode(s)
BED:	Binge eating Disorder
BES:	Binge Eating Scale
BMI:	Body Mass Index
BSQ:	Body Satisfaction Questionnaire
DASS:	Depression Anxiety Stress Scale
dIPFC:	Dorsolateral Prefrontal Cortex
EDE:	Eating Disorder Examination
fMRI:	Functional Magnetic Resonance
LOCES:	Loss of Control Eating Scale
rTMS:	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
VAS:	Visual Analogue Scale

RESUMO

O transtorno da compulsão alimentar (TCA) é comumente associado ao sobrepeso e à obesidade: caracteriza-se por episódios recorrentes de perda de compulsão alimentar (CA) que não estão associados ao uso de métodos compensatórios para evitar ganho de peso, mas causam sofrimento significativo. Evidências sugerem que o TCA e os transtornos por uso de substâncias (TUS) compartilham de mecanismos neurais semelhantes e que a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr) pode modular a atividade de redes nervosas com potencial envolvimento no TCA.

Objetivos: o objetivo primário deste projeto foi investigar os efeitos da EMTr sobre os episódios de compulsão alimentar (ECA) e sobre o *craving* em mulheres com TCA associado à obesidade. Objetivos secundários incluíram a avaliação dos efeitos da EMTr sobre a psicopatologia geral e específica de transtornos alimentares, assim como o impacto sobre o peso e índice de massa corporal (IMC). **Método:** Sessenta pessoas foram randomizadas para receber 20 sessões de EMTr administradas no córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) esquerdo ou tratamento simulado. Os desfechos primários foram a frequência de episódios de compulsão alimentar (ECA) e a “urgência para comer” (*craving*), avaliados no início e no final do tratamento. Os desfechos secundários incluíram efeitos sobre IMC, fome, psicopatologia geral e específica de transtornos alimentares. Análises de follow-up foram realizadas para a maioria dos resultados 16 semanas após a randomização. Modelos multiníveis foram usados para avaliar interações de grupo, tempo e grupo por tempo para a associação entre exposição à EMTr e desfechos. **Resultados:** Comparado ao grupo placebo, o grupo EMTr real apresentou maior diminuição no número de ECA no final do tratamento (Média Estimada (ME): 2.41 IC 95%: 1.84 – 3.15 vs. ME: 1.45 IC 95%: 1.05 – 1.99, $p = 0.02$, tamanho de efeito (TE)= 0.51) e no follow-up (ME: 3.79 IC 95%: 3 – 4.78 vs. ME: 2.45 IC 95%: 1.88 – 3.17, $p = 0.02$, TE= 0.44; análise de interação grupo x tempo $p = 0,02$). Nenhuma diferença entre grupos foi encontrada para outras comparações. **Conclusão:** a EMTr foi associada à redução de ECA durante e após o tratamento, sugerindo que esta é uma intervenção promissora no TCA.

Palavras-Chave: Ensaio Clínico, Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva, Transtorno de Compulsão Alimentar, Obesidade

ABSTRACT

Binge eating disorder (BED) is commonly associated with overweight and obesity: it is characterized by recurrent episodes of binge eating (BE) that are not associated with the use of compensatory methods to avoid weight gain but are a cause of marked distress. Evidence suggests that BED and substance use disorders (SUD) share similar neural mechanisms and that Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) can modulate the activity of brain networks with potential involvement in BED.

Objectives: The main aims of this study are to investigate the effects of rTMS on BE and food *craving* in people with binge eating disorder (BED) and obesity. Secondary aims include the evaluation of the effects of rTMS on general and specific ED psychopathology, body weight and body mass index (BMI). **Methods:** Sixty individuals were randomly allocated to receive 20 sessions of rTMS administered to the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) or sham treatment. Primary outcomes were the frequency of binge eating episodes (BEE) and the “urge to eat” (*craving*) evaluated at baseline and end-of-treatment. Secondary outcomes included effects on BMI, hunger, general and specific eating disorders psychopathology. Follow-up analyses were conducted for most outcomes at 16 weeks post-randomization. Multilevel models were used to evaluate group, time, and group-by-time interactions for the association between rTMS exposure and outcomes. **Results:** Compared to the sham group, the real rTMS group showed a greater decrease in the number of BEE at the end of treatment (Estimated Mean (EM): 2.41 95% CI: 1.84 - 3.15 vs. EM: 1.45 95% CI: 1.05 – 1.99, $p = 0.02$, effect size (ES): 0.51), and at follow-up (EM: 3.79 95% CI: 3 - 4.78 vs. EM: 2.45 95% CI: 1.88 – 3.17, $p = 0.02$, ES= 0.44; group x time interaction analysis $p = 0.02$). No group differences were found for other comparisons. **Conclusion:** rTMS reduced BEE during and after treatment, suggesting this is a promising intervention.

Key words: Clinical Trial; Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Binge Eating Disorder; Obesity.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
LISTA DE SIGLAS EM PORTUGUÊS	vii
LISTA DE SIGLAS EM INGLÊS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Estrutura da Tese de Doutorado	2
1.2 Panorama Geral	4
1.3 TCA e Obesidade	6
1.4 Tratamentos disponíveis para o TCA	8
1.5 <i>Craving</i> , TCA e sua relação com a adicção.....	9
1.6 Aspectos Neurobiológicos do TCA	11
1.7 Aplicação da EMTr no TCA, na obesidade e na Adicção	13
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES	18
2.1 Objetivo primário	19
2.2 Objetivos secundários	19
2.3 Hipóteses.....	19
3. METODOLOGIA	20
3.1 Participantes.....	21
3.2 Desenho e Intervenções.....	22
3.3 Randomização e Mascaramento da Intervenção	23
3.4 Procedimentos.....	23
3.5 Instrumentos para avaliar sintomatologia	26
3.6 Análise estatística.....	31
Artigo 1. Protocolo do Ensaio Clínico.....	33
Considerações a respeito do Artigo 1	34

4. RESULTADOS.....	35
Artigo 2. Apresentação dos principais resultados do estudo.....	49
Comentários a respeito do artigo 2	50
5. DISCUSSÃO	51
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
7. REFERÊNCIAS.....	59
8. APÊNDICES	69
Apêndice 1. Artigo 1.....	70
Apêndice 2. Artigo 2.....	81
Apêndice 3. Artigo 3.....	103
Apêndice 4. Entrevista Telefônica.....	114
Apêndice 5. Rastreamento e Entrevista Clínica	116
9. ANEXOS	123
Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	124
Anexo 2. Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	129

1. INTRODUÇÃO

1.1 Estrutura da Tese de Doutorado

Esta tese de doutorado apresenta os resultados de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado, que investigou o uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em mulheres que apresentam o diagnóstico de Transtorno da Compulsão Alimentar (TCA) associado à obesidade. O presente estudo oferece a oportunidade de exploração de aspectos neurobiológicos (neurocircuitos) potencialmente envolvidos na etiologia do TCA e dos transtornos por uso de substâncias (TUS). Adicionalmente, a EMTr poderá ser eventualmente reconhecida como uma nova possibilidade de tratamento para indivíduos obesos com TCA.

O conteúdo central da tese será apresentado no formato tradicional. Inicia-se com a apresentação da definição, das características diagnósticas, apresentação clínica e prevalência do TCA, com o intuito de se conhecer o transtorno de interesse deste projeto, bem como sua relevância. O próximo ponto abordado é a obesidade e sua associação com os transtornos alimentares caracterizados por episódios de compulsão alimentar (ECA) recorrentes, após o qual será explorada a literatura acerca da eficácia de tratamentos psicológicos e farmacológicos para indivíduos com TCA. Posteriormente, serão apresentados os conceitos de *craving* por comida e os aspectos neurobiológicos do TCA, com ênfase para as similaridades neurobiológicas compartilhadas pelos TA do espectro da CA e as adições. Para finalizar o capítulo de introdução, serão apresentados dados de pesquisas anteriores que dão suporte ao uso da EMTr como ferramenta terapêutica para redução do *craving* por comida e dos episódios de compulsão alimentar (ECA).

Como é de conhecimento geral, é de praxe apresentar-se em trabalho científico, a justificativa e o objetivo da pesquisa, seguidos de seus métodos experimentais, seus resultados e a discussão dos resultados encontrados. Nesta tese, algumas particularidades precisam ser explicadas. Na seção de Método, após detalhamento de todos os aspectos pertinentes, será apresentado em formato de artigo o protocolo do projeto maior do qual este trabalho de doutorado é parte. Apenas a primeira página do artigo será mostrada no corpo do texto e comentada, podendo o artigo ser lido na íntegra como **Apêndice 1**. Já na seção de resultados, após

apresentação inicial dos dados, segue o artigo que contém os resultados principais da pesquisa. Novamente será apresentada no corpo do texto apenas a página inicial do artigo e o mesmo estará disponível na íntegra no **Apêndice 2**.

Este ensaio clínico propiciou, até o momento, a produção de 2 artigos nos quais a doutoranda é primeira autora, 1 já publicado e outro submetido como texto revisado (após parecer inicial dos revisores do periódico). Há, ainda, um terceiro artigo no qual a aluna foi coautora e que foi escrito em parceria com outra doutoranda (parte do doutorado da aluna Nara Mendes Estella) utilizando os dados coletados no ensaio clínico; embora não faça parte da defesa deste doutorado, o artigo se acha disponível integralmente no **Apêndice 3**, oferecendo uma perspectiva do projeto maior onde este doutorado se insere.

O primeiro artigo (**Apêndice 1**) é o protocolo do estudo mais amplo do qual este doutorado faz parte. O título do artigo é “The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in obese females with binge eating disorder: a protocol for a double-blinded, randomized, sham-controlled trial”. Maranhão, M. F., Estella, N. M., Cury, M. E., Amigo, V. L., Picasso, C. M., Berberian, A., Campbell, I., Schmidt, U., & Claudino, A. M. (2015). BMC psychiatry, 15, 194. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0569-8>

O segundo artigo (**Apêndice 2**) apresenta os principais desfechos do ensaio clínico controlado e randomizado realizado. Seu título é “Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: a double-blind randomised controlled trial”; o artigo foi submetido à revista “Psychological Medicine”, recebeu parecer inicial dos revisores e o texto revisado foi novamente submetido após realização de ajustes solicitados.

Por fim, o terceiro artigo (**Apêndice 3**) será anexado ao final da tese e tem como título: “ Brain white matter microstructure in obese women with binge eating disorder”. Estella NM, Sanches LG, Maranhao MF, Hoexter MQ, Schmidt U, Campbell IC, Amaro Jr E, Claudino AM. European Eating Disorders Review. 2020 Sep;28(5):525-35.

1.2 Panorama Geral

O Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) é uma condição psiquiátrica importante por achar-se comumente associada ao sobrepeso e à obesidade, ao aumento na psicopatologia geral e na comorbidade clínica (1) e psiquiátrica (2,3). Não obstante ser o transtorno alimentar (TA) específico de maior prevalência na população (4–6), o TCA não é suficientemente reconhecido, diagnosticado ou tratado (3,7)

O quadro, anteriormente chamado de “Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP)”, achava-se descrito na quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-4) (8) como um dos seis transtornos alimentares sem outra especificação. Desde então, o TCAP vem passando por alterações quanto aos critérios diagnósticos nas sucessivas publicações do DSM. Em 2013, na publicação do DSM-5 (9), o TCAP foi finalmente descrito como um transtorno alimentar específico com categoria diagnóstica própria. Entre as versões 4-TR e 5 do DSM, os critérios diagnósticos anteriormente descritos para pesquisa sofreram alterações. No DSM-4-TR, o paciente recebia o diagnóstico caso apresentasse episódios de CA ao menos duas vezes por semana, por, no mínimo, seis meses. Já no DSM-5, é diagnosticado o paciente que apresentar CA pelo menos uma vez por semana, durante o período mínimo de três meses, tendo em vista que tais condições trazem impacto clínico semelhante ao observado com os critérios inicialmente propostos (10). Além da alteração destes critérios, o transtorno passou a ser denominado Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) (9).

Episódios objetivos de CA representam o ponto central no diagnóstico do TCA. Acham-se definidos no DSM-5 pela presença de 2 características, sendo a primeira o aspecto principal: 1) sensação de perda de controle e 2) ingestão, em período circunscrito (até 2h) de “quantidade de comida definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período sob circunstâncias semelhantes”. Não obstante, essa definição suscita alguns questionamentos, sendo o primeiro deles a subjetividade da definição de “quantidade de comida definitivamente maior do que a

maioria das pessoas consumiria no mesmo período sob circunstâncias semelhantes”, o que depende do julgamento clínico que pode variar entre diferentes profissionais. Adicionalmente, essa definição de CA exclui episódios chamados “subjetivos”, nos quais o indivíduo experimenta perda de controle sobre o comportamento alimentar embora a quantidade de alimentos ingerida seja normal ou mesmo pequena. Estudos comparando episódios subjetivos e objetivos de CA demonstram similaridades no que diz respeito a características clínicas, curso e grau de comprometimento, de modo que a CID-11 considera também os episódios subjetivos para o diagnóstico da bulimia nervosa (BN) e do TCA; até o momento, no entanto, permanece o debate sobre a inclusão destes nos critérios formais do DSM (10).

Dados de prevalência para o TCA foram descritos em um estudo clássico norte-americano (11) que incluiu uma amostra populacional de 2980 indivíduos. A prevalência ao longo da vida para TCA foi de 2.8% e para TCA subclínico (duração de apenas 3 meses) foi de 1.2%. Outro estudo relevante com dados coletados pela *World Mental Health Survey Initiative* em 14 países, que avaliou dados de amostra populacional adulta (4) , evidenciou taxas de prevalência ao longo de 12 meses da ordem de 0.4% e 0.8% para BN e TCA, respectivamente. Ressalta-se que, nesse estudo, foram incluídos dados do Brasil, porém estes foram coletados apenas na cidade de São Paulo e com índices de 0.9% para BN e 1.8% para TCA, achados que podem não representar a totalidade da população brasileira. Um outro estudo mais recente (12) foi conduzido na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, e incluiu dados coletados em entrevistas com 2297 participantes; os autores encontraram uma prevalência pontual de 1.4% para TCA e de 6.4% para quadros subclínicos. Além disso, trata-se de uma doença crônica, com uma duração média, ao longo da vida, de 14.4 anos (5,13).

Dado o impacto clínico da sintomatologia relacionada aos TA, incluindo o TCA, esforço contínuo tem sido feito ao longo dos últimos anos no sentido de implementar e avaliar técnicas psicoterápicas e farmacológicas de tratamento para esses quadros, por meio de estudos de eficácia randomizados e controlados. Até o momento, sabe-se que intervenções precoces estão associadas a melhores

resultados, embora dados de pesquisa indiquem que a recuperação seja possível para até cerca de 60% dos pacientes com TA, mesmo após 20 anos de doença. Ainda assim, uma parte significativa dos pacientes permanece sintomática mesmo após receber tratamentos de primeira linha para sua condição. Assim, a investigação e o desenvolvimento de novas intervenções que apresentem potenciais efeitos de longo prazo se justifica (14,15).

1.3 TCA e Obesidade

Tendo em vista o crescimento do número de pessoas com excesso de peso na população brasileira e mundial (16), faz-se necessária uma reflexão mais cuidadosa e consistente sobre o tema. Inicialmente, é importante compreender as diretrizes utilizadas para determinar se o indivíduo apresenta sobrepeso ou obesidade. A classificação internacional da obesidade foi proposta segundo o Índice de Massa Corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes. O IMC é o cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal. Dessa forma, de acordo com esse cálculo, temos para a população brasileira que: se o resultado do IMC for de 25 a 29.9 Kg/m² o indivíduo é classificado como tendo Sobrepeso; de 30 a 34.9 Kg/m² Obesidade grau I; de 35 a 39.9 Kg/m² Obesidade grau II; e se o resultado for 40 Kg/m² ou mais, Obesidade grau III (17)

Entre 2003 e 2019, os resultados de duas pesquisas do IBGE – Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) e Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) – indicaram que a proporção de pessoas com obesidade na população com 20 anos ou mais de idade no Brasil passou de 12.2% para 26.8% (16,18). De acordo com a PNS 2019 (18), 60.3% da população adulta apresenta excesso de peso, o que corresponde a cerca de 96 milhões de pessoas. A obesidade foi observada em 21.8% dos homens e em 29.5% das mulheres com 18 anos ou mais. O indicador foi mais elevado no sexo feminino, chegando a 38% das mulheres com idade de 40 a 59 anos, em comparação com 30% dos homens no mesmo grupo etário.

O crescimento do número de pessoas com sobrepeso e obesidade no Brasil e em outros países tem sido considerado grave problema de saúde pública. A Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta a questão e projeta que, no ano de 2025, aproximadamente 2.3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso (17) .

Dado que o TCA está fortemente associado ao IMC, alguns estudos investigaram as taxas de sobrepeso e obesidade em pessoas com TCA. A Organização Mundial de Saúde reportou que, em pessoas com esse diagnóstico, a prevalência de sobrepeso ao longo da vida era de 30.7% e a de obesidade 32.8% (4). Não obstante, em uma pesquisa clínica (19) que utilizou uma amostra de 1383 mulheres com diagnóstico de TA (das quais 123 tinham TCA), a prevalência encontrada de obesidade ao longo da vida em pessoas com TCA foi de 87,8%. Outros achados importantes da pesquisa devem ser mencionados: pacientes com TA e que apresentavam obesidade ao longo da vida se distinguiram pela idade mais tardia de início do quadro alimentar e maior gravidade da psicopatologia geral associada, quando comparados aos indivíduos sem obesidade; além disso, esse grupo parecia apresentar pior prognóstico e maior taxa de histórico de obesidade na família. Adicionalmente, os resultados indicaram que os índices de obesidade na população com TA (particularmente BN e TCA) havia triplicado ao longo de 10 anos (19).

Existem ainda evidências (20,21) de que a CA combinada a outros quadros psicopatológicos (como depressão e transtornos de ansiedade) contribui para as altas taxas de recaída no tratamento da obesidade. Esses estudos indicam que, embora indivíduos com transtornos do espectro da CA busquem ajuda com o objetivo de perder peso, evidências baseadas em tratamentos psicológicos como Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) para BN e TCA falham na abordagem efetiva do excesso de peso. Também é importante ressaltar que grande parte dos estudos de tratamentos farmacológicos em TCA não avaliam a redução de peso como um dos objetivos de tratamento quando se trata de participantes com sobrepeso ou obesidade (1,20,22,23).

1.4 Tratamentos disponíveis para o TCA

Um crescente corpo de pesquisa sobre o tratamento do TCA associado à obesidade tem sido desenvolvido nas últimas décadas, com resultados positivos tanto para intervenções farmacológicas quanto psicológicas no que diz respeito à redução da CA no curto prazo (21,23–25). A literatura sobre o tratamento do TCA abrange uma vasta gama de agentes terapêuticos e modalidades. A Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) é considerada o tratamento de escolha, com cerca de 50% de abstinência de episódios de CA no *follow-up*, considerando estudos com *follow-up* de curto prazo (0-5 meses), médio prazo (6-11 meses) e longo prazo (12 meses ou mais) (26).

Os medicamentos mais amplamente estudados até o momento, em ensaios clínicos randomizados (ECRs) para o TCA, incluem antidepressivos de segunda geração e antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes (topiramato), agentes antiobesidade (como sibutramina, orlistat e liraglutida) e, mais recentemente, agentes utilizados para tratamento da adição a substâncias (ex: acamprosato, baclofen, naltrexona, dissulfiram), moduladores de receptores NMDA (ex: memantina) e psicoestimulantes (modafinila, lisdexanfetamina) (15,23). Somente em 2018, a primeira medicação recebeu aprovação de agências reguladoras (dentre elas a ANVISA) para o tratamento farmacológico do TCA moderado ou grave. Trata-se do dimesilato de lisdexanfetamina, que já era anteriormente aprovado para o tratamento do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e demonstrou eficácia em doses de 50 e 70mg/dia no TCA. Os principais estudos que deram embasamento à aprovação foram dois ensaios clínicos randomizados (N1=383 e N2=390), duplo-cegos, multicêntricos, placebo-controlados, com 12 semanas de duração, em adultos com TCA moderado (4 a 7 episódios de compulsão alimentar por semana) ou grave (8 a 13 episódios por semana) (27). A manutenção da eficácia da lisdexanfetamina foi confirmada em estudo randomizado subsequente, com duração de 26 semanas, naqueles que apresentaram resposta ao tratamento de 12 semanas, observando-se uma menor proporção de recidiva no grupo com lisdexanfetamina em relação ao grupo placebo (3.7% vs 32.1%). A medicação também teve impacto positivo na redução de

peso nos grupos com tratamento ativo. Apesar dos resultados promissores, questões como custo, possibilidade de efeitos adversos em indivíduos com doenças cardiovasculares e uso de longo prazo precisam ser investigadas em pesquisas futuras.

Assim, a investigação dos mecanismos fisiopatológicos que conduzem ao desenvolvimento e manutenção da CA (por exemplo, os processos neurais subjacentes ao comportamento do espectro bulímico), assim como a busca por novas intervenções, em especial abordagens com potenciais efeitos de longo prazo, acha-se justificada.

1.5 *Craving*, TCA e sua relação com a adicção

O termo *craving* (muitas vezes usado como equivalente de “fissura” em português) refere-se a um estado motivacional caracterizado por um forte desejo ou impulso para consumir ou ingerir algo (28,29). De modo geral, os objetos-alvo do *craving* são substâncias que podem ser consumidas, à exceção das drogas que são administradas, por exemplo, por via parenteral (embora se possa considerar esta também uma outra forma de consumo). Neste estudo utilizaremos o termo *craving* ao longo do texto, por ser termo bastante utilizado também em português, sendo que a medida de *craving* na escala visual analógica (EVA) utilizada foi traduzida, no ensaio clínico deste doutorado, como “urgência para comer” (*urge to eat*).

Trata-se de um fenômeno comum, não necessariamente indicador de patologia. Embora episódios mais frequentes e intensos de *craving* por comida estejam associados a excessos alimentares, eles não necessariamente apontam para um TA e não promovem, necessariamente, aumento do consumo alimentar (30). Intensidade e especificidade são características centrais do construto, ou seja, o *craving* implica em um desejo intenso e direcionado a um ou mais alimentos específicos. Essa última característica também o diferencia da fome, a qual pode ser satisfeita por uma variedade de alimentos (31).

Existem evidências de que o *craving* por comida possa estar associado a dificuldades ou a falhas em completar programas de perda de peso, além de estar positivamente correlacionado ao IMC, com consequente possibilidade de contribuir para o ganho de peso e para a obesidade (30,32). Embora reconhecido como fator relevante na clínica e no tratamento dos transtornos por uso de substâncias (TUS), a importância do *craving* na clínica dos TA, particularmente os transtornos do espectro da CA, é ainda tópico de considerável debate entre pesquisadores (30,33) .

Um estudo realizado por Ng e Davis (34) investigou o papel do *craving* por comida em 29 mulheres com diagnóstico de TCA e 90 controles, das quais 40 tinham obesidade (sem TCA) e 50 eram mulheres de peso normal. O *craving* era avaliado em 2 momentos: após apresentação de estímulo (*cue*) neutro para as participantes e após serem apresentadas aos seus alimentos preferidos. Posteriormente, as voluntárias podiam consumir os alimentos apresentados. Observou-se que as mulheres com TCA apresentaram maiores níveis de *craving* alimentar tanto pré quanto pós-exposição aos seus alimentos preferidos e ingeriram maior quantidade de comida quando comparadas ao grupo controle. Houve correlação positiva entre níveis de *craving* antes e depois da exposição à comida e o consumo de alimentos nos pacientes com TCA, sugerindo que o *craving* tem relevância na psicopatologia da CA e deve ser alvo de tratamento nesses indivíduos. Outro estudo, mais recente (32), avaliou 27 mulheres com transtornos bulímicos (14 com BN e 13 com TCA, de acordo com os critérios do DSM-V) e 19 controles sem relato prévio de CA. Todos os participantes assistiram a um vídeo que apresentava alimentos altamente palatáveis e tiveram seus níveis de *craving* alimentar avaliados antes e depois de assistirem ao vídeo. Embora tenha ocorrido aumento significativo dos níveis de *craving* nos dois grupos, o aumento foi maior nas participantes com transtornos do espectro da CA do que nos controles, dando sustentação à teoria de que pistas alimentares são estímulos que desencadeiam respostas condicionadas e essa associação estímulo-resposta parece ser mais intensa em portadores de transtornos bulímicos do que em pessoas sem TA.

De fato, sabe-se que TUS e TA do espectro da CA compartilham características fenomenológicas (por exemplo: a escalada crescente do comportamento, estreitamento progressivo do repertório comportamental, o aumento da importância dos estímulos para alimentos e drogas, a ambivalência em relação ao tratamento e as recaídas frequentes) (35,36). Além disso, estudos clínicos e em animais sugerem que anomalias nos circuitos córtico-estriatais prefrontais estão envolvidos nos excessos alimentares/obesidade e no abuso de substâncias (3,36–38).

1.6 Aspectos Neurobiológicos do TCA

Um corpo de evidências relativamente pequeno, mas consistente, indica que entre as principais dimensões envolvidas nos TA estão a recompensa (*Reward*), a inibição (*Inhibition*) e o aprendizado (*Learning*) (33,39). Sugere-se que os TA compartilhem distúrbios da avaliação da recompensa, bem como dificuldades na regulação dos estados emocionais, facilitando a busca por alimentos palatáveis em resposta aos afetos negativos. Já a função de controle inibitório pode variar de acordo com o tipo de TA, sendo que sua manifestação está ancorada em extremos do espectro que vai do controle inibitório mais intenso (como na AN) ao descontrole (como nos transtornos do espectro da CA). Existem evidências de que indivíduos com AN podem compensar a disfunção do processamento e codificação da recompensa com controle cognitivo exagerado. Em contraste, indivíduos com BN e TCA podem apresentar menor controle inibitório e, conseqüente, respostas erráticas e exageradas ao estímulo/pista alimentar (37).

O circuito límbico ventral, que inclui a parte rostral do córtex cingulado anterior (CCA), o córtex prefrontal ventromedial (CPFm) e o *striatum* ventral anterior, é necessário para avaliar a recompensa e os estímulos emocionalmente significativos e para gerar respostas afetivas apropriadas aos mesmos. Um segundo sistema, que subsidia o controle cognitivo, inibição, planejamento, regulação voluntária dos estados afetivos e tomada de decisões, é modulado por um circuito neural dorsal que inclui o caudado dorsal, a parte dorsal do cingulado (CCAd), córtex prefrontal ventromedial

(CPFvm) e dorsolateral (CPFDL), ínsula e córtex parietal. Como parte do circuito cognitivo, a região dorsal do CCA (que mantém extensas conexões recíprocas com o CPFDL e com o caudado dorsal) monitora o comportamento em situações nas quais o conflito está potencialmente presente. Dadas as conexões anatômicas, o CCAd e o caudado dorsal tem papel na avaliação antecipada das consequências advindas de uma escolha. Um terceiro sistema que faz parte das vias de saliência (*salience network*) está centrado na ínsula anterior, a qual tem papel importante na avaliação de estímulos interoceptivos (como dor, gosto, percepção de estar satisfeito ou cheio) e na integração da interocepção com os processos motivacionais e afetivos. Assim, essa complexa rede de neurocircuitos interage para permitir a avaliação da recompensa, antecipar futuras consequências de determinado comportamento e integrar essas informações para então guiar o comportamento por meio de habilidades de controle cognitivo e inibição (37,40).

O papel da dopamina no sistema de recompensa e no controle inibitório já é bem reconhecido (41). Anormalidades na sinalização dopaminérgica podem contribuir para alterações do funcionamento das regiões corticais frontais, resultando não apenas na redução da experiência de recompensa, mas também na falta de controle inibitório e na compulsão por alimentos. Existem evidências de que o receptor D1 pode estar envolvido na propensão a comer em excesso e, com efeito, ganho de peso em indivíduos propensos à obesidade (42). Como mencionado previamente, as funções executivas (entre as quais o controle inibitório) são essenciais para evitar comportamentos impulsivos, incluindo a CA. Pesquisas que investigaram a cognição demonstraram que os comportamentos impulsivos estão relacionados a déficits no processo de controle de interferências e na habilidade de inibir respostas automáticas (37,43). Assim sendo, a perda do controle sobre a ingestão de alimentos pode ser relacionada a déficits no controle inibitório em pacientes com TCA (44). De modo geral, as funções executivas envolvem a integração de mensagens recebidas de outras regiões cerebrais no córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), o qual tem função de mediar os múltiplos processos cognitivos, tais como planejamento, julgamento, tomada de decisão, antecipação, inibição e monitoramento de estados internos e externos (45). Qualquer interferência

significativa no CPFDL pode ter um impacto importante sobre as funções cognitivas, devido à incapacidade para acessar, planejar e executar respostas apropriadas que favoreçam a sobrevivência (37,44) .

1.7 Aplicação da EMTr no TCA, na obesidade e na Adicção

A Neuromodulação pode ser definida como qualquer intervenção que tenha como objetivo alterar o funcionamento do sistema nervoso por meio do uso de fontes de energia, como eletricidade, magnetismo, ou ambos (46). As abordagens neuromodulatórias podem ser divididas em procedimentos invasivos (ex: estimulação de nervo vago, estimulação medular cervical e estimulação cerebral profunda) e não-invasivos (EMTr, Estimulação transcraniana por corrente contínua-ETCC) e se utilizam de uma série de dispositivos, implantáveis e não-implantáveis, para aumentar ou suprimir a atividade neuronal de forma reversível, como método de tratamento de doenças.

A Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) tornou-se uma poderosa ferramenta que utiliza fluxos magnéticos para estimular o córtex humano de forma não invasiva. A técnica envolve a colocação de uma pequena bobina sobre o couro cabeludo, gerando um campo magnético que passa livremente através do couro cabeludo e da calota craniana, resultando na estimulação elétrica do córtex. Ainda não foi estabelecido de forma inequívoca se a origem dos benefícios clínicos de qualquer um dos esquemas de EMTr é consequência direta ou indireta da modulação da excitabilidade cortical. Acredita-se que a liberação associada de neuromoduladores e fatores de crescimento (por exemplo, BDNF) desempenhem um papel importante no mecanismo de ação da ETMr (47).

Dada a relação existente entre TUS e alterações na neurotransmissão (particularmente no CPF medial e CPFDL), a EMTr tem sido testada como técnica terapêutica para redução do *craving* e do consumo de drogas de abuso em estudos conduzidos nas últimas 2 décadas, sendo o Brasil um dos países com maior representatividade e contribuição na área (48). Apesar do crescente interesse em

novos tratamentos para TUS (cigarro, álcool, cocaína e opioides sendo os mais estudados), o número e a qualidade metodológica dos estudos disponíveis não permitem a extração de conclusões definitivas sobre a eficácia da EMTr nesse grupo de indivíduos. Alguns estudos apresentam claras limitações no desenho de pesquisa (amostras pequenas, ausência de grupo placebo) e apresentam resultados inconsistentes no que diz respeito ao *craving* e ao consumo da substância investigada, cujos resultados variam também de acordo com o alvo de estimulação (49). Ainda assim, as evidências apontam para possíveis propriedades “anti-*craving*” da EMTr e também para possíveis efeitos sobre interrupção do uso de substância e para redução de recaídas (50).

O tratamento com EMTr também já foi testado em estudos com amostras de indivíduos com sobrepeso e/ou obesidade não associada a um TA específico (51–54). Em um desses ensaios clínicos (54), 60 participantes com IMC superior a 25kg/m² foram submetidos a 4 sessões de EMTr no CPF dorsolateral esquerdo ao longo de 2 semanas. Os parâmetros usados foram: frequência de 10Hz, 110% do LM e 1000 pulsos por sessão. Os participantes do grupo ativo apresentaram perda de peso maior que a do grupo simulado, e a diferença entre grupos teve significância estatística ($p=0.002$). Estudos ainda mais recentes (51,52) também avaliaram os efeitos da chamada “EMTr profunda” (*deep rTMS*) sobre o *craving*, peso e impulsividade em participantes com sobrepeso ou obesidade. A EMTr profunda utiliza as chamadas “bobinas em duplo cone” ou “bobinas em H”, que possuem uma precisão espacial menor que as bobinas tradicionais ou “bobinas em figura de 8”, mas que tem a vantagem de alcançar maiores profundidades (de até 4.5-5cm) a partir do couro cabeludo. Os estudos em questão apresentam resultados promissores no que diz respeito à perda de peso e redução do *craving* alimentar, embora questões metodológicas e tamanhos amostrais pequenos possam ser apontados como fatores limitantes nesses trabalhos. Estudos futuros replicando esses achados em amostras maiores são necessários.

A pesquisa dos efeitos da EMTr sobre a CA e outros comportamentos relacionados à BN foi antecedida por estudos sobre fatores ligados a esses

comportamentos alimentares, tais como *craving*. Em um estudo randomizado inicial publicado em 2005 (55), os pesquisadores encontraram que uma sessão de EMTr a 10Hz e 110% do Limiar Motor (LM) aplicada ao CPFDL esquerdo inibiu o aumento dos níveis de *craving* após exposição a alimentos altamente palatáveis, quando comparado com a EMTr placebo, em 28 mulheres saudáveis consideradas portadoras de altos níveis de *craving* por comida (*“strong cravers”*). O primeiro ensaio clínico randomizado e controlado testando a EMTr em pacientes com BN incluiu uma amostra pequena de 14 participantes e não encontrou benefícios da EMTr no comer compulsivo ou nos comportamentos purgativos na amostra estudada (56); um ensaio clínico piloto subsequente (57) relatou resultados positivos de uma única sessão de EMTr real em comparação com a EMTr placebo na redução do *craving* e na ausência de CA nas 24 horas após a sessão em pessoas com TA compulsivos. Um relato de caso posterior descreveu uma paciente de 43 anos com BN refratária e antecedente de AN na adolescência, com quadro comórbido de depressão (58). A paciente foi submetida a EMTr no córtex prefrontal dorsomedial bilateral, sendo a localização do alvo de estimulação feita por neuronavegação. O protocolo consistiu em 5 sessões por semana ao longo de 4 semanas, frequência de 10Hz a 120% do LM, oferecendo 3.000 pulsos em cada hemisfério por sessão. A paciente em questão teve remissão completa dos episódios de CA e purgação, bem como melhora dos sintomas depressivos associados. Outro relato de caso (59) descreve tratamento de uma paciente com diagnósticos de TCA e depressão com EMTr no CPFDL esquerdo; o tratamento consistiu em 20 sessões de EMTr de alta frequência (10Hz) ao longo de cerca de 4 semanas, com aplicação de 2.400 pulsos por sessão. A paciente relatou melhora dos sintomas alimentares e depressivos, com redução na pontuação de gravidade de compulsão alimentar em escala autoaplicável utilizada (BES).

Os ensaios clínicos mais recentes usando EMTr em BN tiveram como alvo o CPFDL esquerdo e incluíram amostras de 47 mulheres (23 EMTr real X 24 EMTr placebo) (60) e 39 mulheres (22 EMTr real X 17 EMTr placebo) (61). No primeiro ensaio clínico (60) as participantes foram submetidas a 10 sessões de EMTr a 10Hz e 110% do LM, com total de 1000 pulsos por sessão. Os autores do estudo não encontraram benefícios da EMTr sobre episódios de CA com o protocolo usado. O

segundo e mais recente ensaio clínico (61) utilizou o mesmo protocolo de estimulação do estudo anterior e os resultados indicaram que, embora o desempenho global na avaliação neuropsicológica não tenha mudado com a intervenção (considerando a bateria completa de testes), apenas no grupo ativo foi verificada melhora da performance nas tarefas de controle inibitório: “go/no-go task” ($p=0.03$) e BIS (*Barratt Impulsivity Scale*) ($p=0.01$).

Uma questão de grande relevância investigada em um estudo aberto (62) refere-se à relação entre conectividade frontoestriatal e resposta ao tratamento com EMTr. No estudo em questão, 28 pacientes com comportamentos bulímicos refratários (AN purgativa e BN) foram submetidas a 20-30 sessões de EMTr (10Hz, 120% do LM, 3000 pulsos em cada hemisfério/sessão) no CPF dorsomedial, localizado por neuronavegação. As participantes foram divididas em 2 grupos: respondedoras (se tivessem $\geq 50\%$ de redução nos episódios de CA) e não-respondedoras. Os autores encontraram que no grupo de respondedores houve aumento da conectividade frontoestriatal e esse aumento esteve associado à redução dos episódios de CA. Já no outro grupo, que se caracterizava por uma maior conectividade frontoestriatal basal (pré-intervenção), a mesma intervenção com EMTr produziu efeito oposto, acarretando uma redução da conectividade frontoestriatal e a ausência de melhora (ou mesmo piora não significativa) dos episódios de CA e purgação. O estudo mostra que a mesma intervenção pode provocar efeitos divergentes em pessoas que tem o mesmo diagnóstico de base e que é possível que a EMTr seja mais indicada para um subgrupo de pacientes com TA que apresentam hipoconectividade frontoestriatal basal. Até o momento, nenhum ensaio clínico envolvendo apenas pacientes com diagnóstico formal de TCA utilizando EMTr foi publicado. O ensaio clínico aqui apresentado representa um subprojeto de uma pesquisa ampla que teve como objetivo explorar diversos aspectos relacionados a mecanismos neurobiológicos potencialmente envolvidos na gênese e/ou manutenção do TCA (63) (ver **Apêndice 1**). Para tal, medidas de psicopatologia geral e de TA, medidas de funções executivas, marcadores biológicos (por ex. marcadores inflamatórios, hormônios) e de neuroimagem funcional e estrutural foram coletados, sendo que alguns destes fatores podem ser vulneráveis à ação da EMTr. Para este projeto específico de doutorado, buscamos examinar, prioritariamente, os efeitos da

EMTr sobre a CA e sobre o *craving* por comida. Visamos, também, examinar os efeitos da EMTr sobre a psicopatologia geral e associada ao TCA, assim como o impacto sobre o peso e índice de massa corporal (IMC). Aventamos a hipótese de que a melhora na resposta de controle inibitório e uma maior ativação nas regiões cerebrais a ela associadas, como o córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) por meio da EMTr poderiam levar à redução da sintomatologia alimentar e geral, com impacto sobre o peso e IMC. Também hipotetizamos que os efeitos obtidos com o tratamento seriam mantidos na reavaliação, 8 semanas após término do tratamento (*follow-up*).

Buscamos, assim, examinar o papel que a EMTr pode ter como potencial ferramenta terapêutica em pessoas portadoras de TCA e obesidade.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

2.1 Objetivo primário

O objetivo principal deste projeto de doutorado foi investigar os efeitos da EMTr sobre a compulsão alimentar e sobre o *craving* por comida (“urgência para comer”) em mulheres com TCA associado à obesidade.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar os efeitos da EMTr sobre a sintomatologia alimentar característica de transtornos alimentares, sobre o peso e IMC e sobre a psicopatologia geral (ansiedade, depressão, estresse, impulsividade). Foi também avaliada a tolerabilidade ao tratamento com EMTr.

2.3 Hipóteses

Hipotetizou-se que a intervenção com EMTr levaria à redução da frequência dos episódios de compulsão alimentar e do *craving* por comida.

Adicionalmente, era também esperado que o tratamento promovesse:

- A.** Redução da psicopatologia específica dos transtornos alimentares;
 - B.** Redução de peso e IMC;
 - C.** Redução da psicopatologia associada (estresse, ansiedade, sintomas depressivos e impulsividade);
 - D.** Boa tolerabilidade, avaliada pela menor manifestação de efeitos adversos e pela maior adesão ao tratamento.
-

3. METODOLOGIA

3.1 Participantes

A amostra do ensaio clínico envolveu o recrutamento de mulheres destras com idades entre 18 e 55 anos, portadoras de TCA de acordo com os critérios propostos pelo DSM-5 (avaliados pelo M.I.N.I versão 5.0, e confirmado pela entrevista diagnóstica para transtornos alimentares *Eating Disorders Examination* - EDE 16; ambas em português e adaptadas para as versões 7.0 e 17, respectivamente), obesidade grau II ou III ($IMC \geq 35\text{kg/m}^2$) e peso ≤ 150 kg. Dentre os critérios de inclusão também citamos que as participantes precisavam ter habilidade de escrever, ler e entender a proposta do estudo e seus questionários, assim como apresentar exames laboratoriais basais dentro dos intervalos de normalidade (glicemia de jejum, razão glicemia/insulina, hemograma, TSH) e teste de gravidez negativo quando indicado (mulheres em idade fértil não utilizando métodos contraceptivos).

Os seguintes critérios de exclusão para seleção de participantes foram considerados neste estudo: 1. Histórico de lesão craniana ou ocular; 2. Epilepsia; 3. Presença de implantes metálicos no corpo, marcapasso, claustrofobia ou outras contraindicações à realização de ressonância magnética e/ou EMTr; 4. Estar em uso de drogas psicotrópicas (exceto o uso de antidepressivos e em dose estável por pelo menos 1 mês); 5. Estar em uso de drogas antiobesidade (pelo menos três meses de interrupção); 6. Gravidez e lactação; 7. Ser portador de Diabetes Mellitus (tipos I e II); 8. Ter o diagnóstico de transtorno psicótico ou transtorno afetivo bipolar (TAB); 9. Presença de ideação suicida; 10. Dependência de substâncias (fumantes de até 5 cigarros/dia foram incluídos); 11. Estar recebendo qualquer terapia psicológica para transtorno alimentar; 12. Ter diagnóstico de Síndrome de Cushing ou Síndrome de Turner.

Todas as participantes foram esclarecidas acerca do estudo e assinaram o Termo de Consentimento informado (TCLE) (**Anexo 1**) da pesquisa, que por sua vez acha-se registrada no Comitê de Ética em Pesquisa (CAA: 26164614.7.0000.5505) (**Anexo 2**) da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, e no Clinical.trials.gov (trial ID: NCT02180984).

Para cálculo do tamanho amostral foram utilizados um erro alfa de 0,05, poder de 80%, tamanho de efeito pequeno de 0,31 e uma correlação entre medidas repetidas de 0,05. Sob essas premissas, um tamanho amostral de 30 participantes por grupo foi estimado considerando 3 pontos principais de avaliação (baseline, final do tratamento e follow-up). Assim, foi planejado um total de 60 participantes para o ensaio clínico.

3.2 Desenho e Intervenções

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por grupo placebo. Os participantes foram randomizados para receber tratamento com sessões de EMTr real 3 vezes/semana ou tratamento simulado (*sham*), ao longo de cerca de 7 semanas, totalizando 20 sessões. Foi utilizada uma bobina em forma de 8 e os seguintes parâmetros para estimulação: frequência de 10 Hz e intensidade de 110% do limiar motor do indivíduo, sendo 1000 pulsos por sessão (20 séries com 5 segundos de estimulação e 55 segundos de intervalo entre as séries administradas), ao longo de 20 minutos (mesmos parâmetros utilizados em estudos anteriores do mesmo grupo de pesquisa com colaboradores no Reino Unido) (57,64), totalizando 20.000 pulsos ao longo do tratamento.

O alvo da estimulação foi o CPFDL esquerdo, cuja localização foi feita por neuronavegação. Para o protocolo de neuronavegação foi necessário primeiramente adquirir as imagens de ressonância estrutural de alta resolução anatômica de todo o cérebro do paciente, tendo assim vários cortes que, postos em sequência, formam um volume tridimensional. Essa reconstrução foi feita com auxílio do software *NeNa*, da Neurosoft. Em seguida, fez-se o co-registro do paciente (real) com as imagens digitais (virtual). Esse co-registro foi feito por meio de referenciais encontrados tanto no objeto real (sujeito da pesquisa) quanto no virtual. O objeto virtual situa-se dentro de um sistema fixo de coordenadas, e sua posição é representada dentro de uma matriz tridimensional. No caso dos participantes da pesquisa foi preciso criar um sistema de coordenadas com o auxílio de um localizador espacial utilizando os seguintes pontos

de referência: tragus auricular direito, base do nariz, asa nasal direita e asa nasal esquerda, para fazer o co-registro. Estes pontos são localizados utilizando um rastreador espacial, permitindo a construção de uma base de vetores. Em seguida, foram selecionados os mesmos pontos iniciais nas imagens tridimensionais construídas com auxílio do software; fez-se, então, um co-registro entre os pontos dados no objeto real (paciente) e os respectivos pontos no objeto virtual (imagem digital), permitindo percorrer a cabeça do paciente com o localizador, e ao fixar o centro da bobina em uma determinada posição na cabeça do paciente, tem-se a correspondência na imagem de ressonância.

3.3 Randomização e Mascaramento da Intervenção

Uma randomização simples foi conduzida, com alocação de 1:1. Uma lista numérica sequencial de randomização foi criada por meio do website www.random.org, que gera aleatoriedade por meio de ruído atmosférico. Os participantes foram randomicamente alocados em um de 2 grupos: Grupo 1 para tratamento ativo e Grupo 2 para tratamento simulado ou placebo. Todos os participantes e outros pesquisadores envolvidos no estudo (incluindo avaliadores e estatísticos) estiveram cegos para a alocação, com exceção do profissional responsável pela aplicação da EMTr e do doutorando responsável pela alocação nos grupos e detentor da lista de randomização. A lista com a sequência de alocação nos grupos foi mantida em sigilo pelo doutorando, que na véspera da primeira sessão de EMTr (T.3), a utilizava para informar ao aplicador da EMTr em qual dos grupos o participante seria alocado de acordo com a lista randômica.

3.4 Procedimentos

Potenciais participantes foram recrutados utilizando-se lista de espera de serviço especializado em transtornos alimentares, o Programa de Atenção aos Transtornos Alimentares (PROATA) do Departamento de Psiquiatria da Universidade

Federal de São Paulo, além de notificações impressas e veiculação em mídia escrita. O primeiro contato com os voluntários que se inscreveram para a pesquisa foi feito por telefone ou via e-mail. Nessa etapa de *screening* (T.0) os voluntários foram inicialmente avaliados com relação aos critérios de inclusão referentes a peso e presença de CA, assim como ausência de morbididades consideradas fatores de exclusão (ver **Apêndice 4**). Ver **Quadro 1**, onde as visitas do estudo e respectivas coletas de dados acham-se relacionadas.

Visita 1 (T.1): Aqueles que inicialmente preenchiam os critérios de inclusão e não apresentavam critérios de exclusão foram convidados para a entrevista inicial, presencial, na qual o estudo foi explicado, e aqueles que desejavam participar foram solicitados a ler e assinar o termo de consentimento, para então, dar-se prosseguimento à coleta de dados da pesquisa: peso e estatura foram aferidos para cálculo e checagem do IMC requisitado para o estudo, e dados demográficos e da história médica foram também coletados (ver **Apêndice 5**). Nesta primeira visita de triagem, um profissional psiquiatra treinado da equipe verificava a presença do diagnóstico de TCA e de comorbidades psiquiátricas por meio da aplicação do M.I.N.I (Mini International Neuropsychiatric Interview) 5.0, adaptado aos critérios do DSM-5 pelos pesquisadores do projeto. O diagnóstico de TCA era então confirmado por um segundo profissional, treinado na aplicação do módulo de TCA do *Eating Disorders Examination* (EDE) 16.0 (adaptado para DSM-5, versão 17.0, por pesquisadores do estudo); quando não era possível finalizar em T1 as entrevistas (em especial as semi-estruturadas/ estruturadas), as participantes eram orientadas a retornar na mesma semana para completar a avaliação. Para indivíduos com diagnóstico confirmado, era entregue o pedido e agendada coleta de exames laboratoriais (glicemia de jejum, razão glicemia/insulina, hemograma, TSH; o teste de gravidez também foi realizado, quando indicado); os resultados dos exames em questão eram verificados antes de T.2, pois poderiam implicar em exclusão do estudo. Ainda nessa visita os participantes receberam os questionários autoaplicáveis e foram orientados a preenchê-los e devolvê-los aos pesquisadores na data do início da intervenção (T.3). Os questionários também foram disponibilizados para preenchimento no final da intervenção (T.22) e no *Follow-up* de 8 semanas (T.24). Por fim, as voluntárias

receberam instruções detalhadas sobre o preenchimento do diário alimentar, que deveria ser feito ao longo dos 15 dias que antecederiam T.3 e entregue aos pesquisadores na data de início da intervenção. Da mesma forma, o diário alimentar (usado para contagem dos episódios de CA) deveria ser preenchido nos 15 dias que antecederam T.22 e T.24. As participantes foram ainda instruídas a registrarem todos os episódios de CA no diário ao longo de toda a intervenção.

Visita 2 (T.2): nessa ocasião as participantes coletavam sangue para dosagem de biomarcadores e recebiam tubos para coleta de amostra de cortisol salivar que deveria ser coletada na manhã do dia de início da intervenção (T.3). Em seguida, como parte do protocolo maior de pesquisa (65), os voluntários eram submetidos a testagem neuropsicológica pela manhã e posteriormente, se deslocavam até o Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), para realização do exame de ressonância magnética funcional (RMf) no período da tarde, sendo que tanto a testagem neuropsicológica quanto exame de imagem foram realizados antes (T.2) e após intervenção com EMTr (T.23).

Visita 3 (T.3): Refere-se ao início da intervenção, data em que as participantes entregavam o diário alimentar preenchido ao longo dos 15 dias que antecederam essa visita. Nessa primeira visita de tratamento, as participantes realizaram a Tarefa do Desafio Alimentar (TDA), na qual assistiam a um trecho de filme (cerca de 2 minutos) que as expunha a imagens de alimentos altamente palatáveis, para estimular o *craving* por comida. Posteriormente eram preenchidas as Escalas Visuais Analógicas (EVAs) de "urgência para comer" (usada como medida de *craving*), "fome", "tensão" e "humor" e o questionário de "*craving*" por comida (estado). Foi também utilizada uma versão reduzida do questionário de *craving* por comida (66), construída a partir da versão original mais longa (67). A TDA e o preenchimento das EVAs eram realizados antes e depois da primeira sessão de EMTr, sendo os mesmos procedimentos repetidos antes e depois da última sessão (em T.22); portanto, a participante assistia a dois filmes diferentes, um antes e outro depois da neuroestimulação, e as EVAs eram coletadas logo após a apresentação de um dos filmes. Por fim, ainda nesta visita, as participantes entregavam o tubo com saliva

coletada em jejum (para dosagem de cortisol) ao chegarem para a sessão. Seguiam-se novas coletas de saliva (curva de cortisol): uma a chegada para a visita, outra logo depois de verem o primeiro filme e preencherem EVAs, que era imediatamente antes da sessão de EMTr; a terceira logo após a sessão de EMTr, e a última coleta era feita após assistirem ao segundo filme e preencherem novamente as EVAs. Essa mesma coleta de cortisol salivar com 4 medidas ao longo de cerca de 80 minutos (média de 20min de intervalo entre as coletas) também foi repetida na visita T.22. Sempre que possível, as curvas de cortisol eram feitas no período da manhã, entre 8h e 9h.

Visitas 4 a 21 (T.4 – T.21): Referem-se às sessões 2 a 19 de EMTr

Visita 22 (T.22): Refere-se à última sessão de EMTr, sendo os procedimentos os mesmos realizados em T.3.

Visita 23 (T.23): mesmos procedimentos realizados em T.2

Visita 24 (T.24): Trata-se da visita de follow-up (cerca de 16 semanas após início da intervenção), ocasião em que foram preenchidos e entregues os questionários autoaplicáveis e diário alimentar e o peso foi verificado.

3.5 Instrumentos para avaliar sintomatologia

- Questionário formulado pela equipe de pesquisadores para coleta de informações sociodemográficas e clínicas (ver **Apêndice 5**)
 - *Mini International Neuropsychiatric Interview/M.I.N.I.* (68): entrevista estruturada para diagnóstico psiquiátrico; a versão 5.0 traduzida para o português (cuja avaliação diagnóstica é feita de acordo com o DSM-4) foi adaptada aos critérios do DSM-5 pelos pesquisadores do estudo, tornando-se adequada à versão 7.0 do M.I.N.I (com conhecimento e autorização dos autores dessa versão), sendo então aplicada para avaliação dos participantes.
-

- *Eating Disorder Examination (EDE) 17th Ed* (69): entrevista clínica semi-estruturada que fornece avaliações descritivas da gravidade da psicopatologia específica dos TAs e deve ser aplicada por um entrevistador treinado, podendo ser utilizada tanto em estudos populacionais quanto em pesquisa clínica. A avaliação abrange o período de quatro semanas que precede a entrevista. Quando utilizada para fins diagnósticos, o período é estendido para três meses. O resultado é apresentado em quatro subescalas: restrição alimentar, preocupação alimentar, preocupação com a forma corporal e preocupação com o peso. A entrevista EDE foi traduzida e adaptada para o português brasileiro por pesquisadores da UFRJ (Silvia Freitas e José Carlos Appolinario) e do PROATA/UNIFESP (Christina Morgan, Marly Palavras e Angélica Claudino) em colaboração com os autores originais do instrumento, em sua versão 16.0, que permite diagnósticos pelo DSM-4-TR. A mesma teve sua validade concorrente frente ao módulo de TA do SCID-I/P e sua confiabilidade entre entrevistadores testadas, tendo apresentado boas características psicométricas (70). Essa versão em português com pequenos ajustes para a versão 17.0, que permite diagnósticos pelo DSM-5, foi utilizada (comunicação oral, artigo de validação em preparação).
 - *Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDE-Q) 6.0* (71,72): É um questionário autoaplicável derivado do EDE que avalia a sintomatologia alimentar ao longo dos últimos 28 dias por meio das mesmas 4 subescalas do EDE (restrição alimentar, preocupação com alimentação, com peso e com forma corporal). Deve-se ressaltar que, no caso deste questionário, os itens que avaliam a frequência de CA não contribuem para as pontuações global ou de subescalas. Uma tradução adaptada para o português brasileiro, com 28 itens, foi feita por pesquisadoras do PROATA e utilizada neste estudo. Esta tradução baseou-se na versão portuguesa validada do questionário original (73), a qual foi modificada para torná-la mais consistente com o português falado no Brasil.
-

- *Loss of Control over Eating Scale (LOCES)*/ Escala de Perda de Controle sobre a Alimentação (EPCSA) (74) versão em português (75): É uma escala autoaplicável composta por 24 itens que avalia a presença da perda de controle durante o ECA nas últimas 4 semanas.
 - *Binge Eating Scale (BES)* (76)/ Escala de Compulsão alimentar (ECA), versão traduzida e validada em amostra brasileira (77): Escala autoaplicável de 16 itens que avalia a presença e gravidade de sintomas de CA. Possui boas propriedades psicométricas em sua versão brasileira com presença de CA grave (escore ≥ 27), moderada (escore de 18 a 26) ou ausente (escore ≤ 17) no rastreamento de TCA em indivíduos obesos procurando tratamento para perda de peso.
 - *Depression, Anxiety and Stress Scale – 21 items (DASS-21)* (78,79)– versão traduzida e validada em amostra brasileira (80). Escala autoaplicável com 21 itens que avalia a presença e a gravidade de sintomatologia depressiva, ansiosa e de estresse. Cada uma das 3 subescalas tem 7 itens, totalizando 21 itens. As respostas são dadas em uma escala Likert de 4 pontos, que variam entre zero (discordo totalmente) e 3 (concordo totalmente). Os escores globais para os três constructos são calculados como a soma dos escores para os sete itens relevantes multiplicados por dois. As variações de escores correspondem a níveis de sintomas, que variam entre “normal” e “muito grave”.
 - *Body Shape Questionnaire (BSQ)*(81) / Questionário de Imagem Corporal versão em português validada no Brasil (82)- composto por 34 questões, em escala tipo Likert, em que o avaliado aponta com que frequência, nas últimas quatro semanas, vivenciou os eventos propostos pelas alternativas. As respostas variam de 1 (nunca) a 6 (sempre), sendo a soma das pontuações de cada item o escore final da escala. A classificação dos resultados do BSQ é dividida em quatro níveis de insatisfação corporal. A pontuação abaixo de 110 indica ausência de insatisfação; entre 111 e 138, insatisfação leve; entre 139 e 167,
-

insatisfação moderada; e pontuação igual ou superior a 168 indica grave insatisfação corporal.

- *Three-factor Eating Questionnaire (Questionário Alimentar de 3 Fatores)* – versão com 21 itens, validado em português (83) ; a escala de restrição cognitiva aborda 6 itens, e afere a proibição alimentar para influenciar o peso ou a forma corporal; a escala de alimentação emocional possui 6 itens e mede a propensão para comer exageradamente em resposta a estados emocionais negativos, como solidão, ansiedade e depressão; e a escala de descontrole alimentar, com 9 itens, verifica a tendência a perder o controle alimentar na presença da fome ou estímulos externos.

- *UPPS* - escala autoaplicável que consiste em 45 itens que abordam os quatro fatores de personalidade associados com comportamento impulsivo em formato tipo *likert* (84) . Além dos escores totais de impulsividade, são fornecidas as pontuações das subescalas de impulsividade: falta de premeditação, urgência, busca por sensações e falta de perseverança.

O **Quadro 1** a seguir apresenta os procedimentos do estudo nas diferentes visitas (*time points*) e permite compreensão do cronograma de visitas e de coleta de dados do ensaio clínico.

Quadro 1. Cronograma do Estudo

Medidas	Screening Telefônico (T.0)	Triagem presencial (T.1)	Visita 2* (T.2)	Sessão 1 de EMTr (Baseline) (T.3)	Sessões 2-19 de EMTr (T.4-T.21)	Sessão 20 de EMTr (T.22)	Pós-intervenção* (até 2 sem após T.22) (T.23)	Follow-up de 8 semanas (T.24)
Consentimento Informado e Entrevista Clínica		✓						
Medidas antropométricas (peso, altura, IMC)				✓		✓		✓
Avaliação de critérios de inclusão/exclusão e presença de (<i>binges</i>)	✓	✓						
Avaliação de <i>binges</i> e eventos adversos (<i>em cada visita e entre visitas</i>)				✓	✓	✓		✓
M.I.N.I. e EDE Módulo de TCA		✓						
Exames laboratoriais		✓						
RNM Funcional + Avaliação Neurocognitiva + Marcadores Biológicos			✓				✓	
Questionário de Segurança EMTr		✓						
Diário Alimentar de 15 dias (antecedendo T.3, T.22 e T.24)				✓		✓		✓
Questionários Autoaplicáveis (preenchidos nas semanas anteriores a T.3, T.22 e T.24)				✓		✓		✓
TDA + escalas analógicas visuais (<i>craving</i> , fome, tensão, humor) + curva de cortisol				✓		✓		

CA: Compulsão Alimentar; EAV: Escala Visual Analógica; EDE 17.0: Eating Disorder Examination versão 17.0; EMTr: Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva; QDIC-T: Questionário de Desejo Intenso por Comida - Traço; M.I.N.I.: Mini International Neuropsychiatric Interview; TDA: Tarefa do Desafio Alimentar.

*Também coletadas medidas sanguíneas de marcado. Modelo linear misto será utilizado para testar as diferenças entre os grupos nas medidas contínuas.

3.6 Análise estatística

Análise Exploratória: Uma análise exploratória inicial acessou as variáveis categóricas (estado civil, raça, grau de instrução, uso de contraceptivos, fase de ovulação, uso de medicação psicotrópica) para as quais foram calculados frequência, porcentagem e variância próxima a zero (*near zero variance*). Também foi avaliada a distribuição das variáveis numéricas (idade, peso, IMC, pontuações dos questionários autoaplicáveis) e os padrões dos dados faltantes correspondentes a cada uma das variáveis (*missing value patterns*). Para avaliar o equilíbrio das variáveis no baseline entre os braços do estudo foi usada a diferença padronizada (*standardized difference*) (diferenças em proporção ou média divididas pelo desvio-padrão combinado). Uma diferença padronizada de 0.1 ou maior indica desequilíbrio entre os braços do estudo. Foram apresentados os valores de p para teste t (no caso de variáveis numéricas com distribuição normal), Wilcoxon (no caso de variáveis numéricas sem distribuição normal) e qui-quadrado (para variáveis categóricas). Foram considerados significativos valores de $p < 0.05$.

Missing Imputation: Os valores faltantes foram tratados por meio do algoritmo *Multivariate Imputation by Chained Equations* (MICE) (85), que emprega o método de especificação totalmente condicional, onde um modelo separado imputa cada variável que contém dados faltantes. Utilizamos 100 imputações múltiplas empregando o método de correspondência de média preditiva para variáveis numéricas, imputação de regressão logística para variáveis binárias e imputação de regressão politômica para variáveis categóricas.

Modelagem: Foram utilizados modelos multiníveis para avaliar as interações de grupo, tempo e grupo por tempo (o efeito primário de interesse) para a associação entre a exposição à EMTr e os desfechos primários (o número de episódios de CA e o *craving* por comida). Esses modelos incluíram o número de episódios de CA e o *craving* como variáveis dependentes, o tipo de intervenção (EMTr real ou simulada) e a visita (linha de base, final do tratamento e acompanhamento) como efeitos fixos, e o indivíduo como um efeito aleatório. Como tanto o *craving* (medido pela EVA “urgência para comer”) quanto o número de

episódios não apresentaram distribuição normal, utilizamos modelos com distribuição binomial negativa. Em seguida, a mesma abordagem de modelagem foi aplicada para avaliar a associação entre a exposição à EMTr e os desfechos secundários. Os valores de P foram ajustados para comparações múltiplas usando o método *false discovery rate* (FDR) de Benjamini-Hochberg (86), contabilizando cada resultado secundário e cada tipo de comparação. Relatamos médias estimadas, intervalos de confiança de 95%, bem como valores de p e tamanhos de efeito para a comparação entre os dois grupos de EMTr em cada visita. Interpretamos os tamanhos de efeito (*effect size*) da seguinte forma: abaixo de 0.2 = muito pequeno, entre 0.2 e 0.5 = pequeno, entre 0.5 e 0.8 = médio e acima de 0.8 = grande (87).

As análises foram realizadas utilizando a linguagem estatística R (88) e seguiram o princípio da intenção de tratar. Também foi realizada uma análise *post-hoc* adicional para o grupo de “*completers*”, comparando os resultados primários entre os dois grupos de EMTr em cada visita durante o estudo.

Artigo 1 – Protocolo do Ensaio Clínico

Maranhão et al. *BMC Psychiatry* (2015) 15:194
DOI 10.1186/s12888-015-0569-8



STUDY PROTOCOL

Open Access



The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in obese females with binge eating disorder: a protocol for a double-blinded, randomized, sham-controlled trial

Mara Fernandes Maranhão¹ , Nara Mendes Estella¹, Maria Elisa Gisbert Cury¹, Veruska Lastoria Amigo¹, Clarissa Mollinero Picasso¹, Arthur Berberian², Iain Campbell³, Ulrike Schmidt³ and Angélica Medeiros Claudino^{1*}

Abstract

Background: Binge eating disorder is a new category in DSM-5 and highly associated with higher body mass index. The neural mechanisms that underlie binge eating are of great interest in order to improve treatment interventions. Brain mechanisms underlying drug and food craving are suggested to be similar: for example, both are reported to be associated with increased neural activity in the orbitofrontal and anterior cingulate cortex, and a diminished regulatory influence from lateral prefrontal circuits. Several studies have begun to assess the potential benefits of brain stimulation in reducing craving and addictive behaviors. Data from a study of a one-off session of transcranial magnetic stimulation in healthy women identified as strong cravers and of individuals with bulimic-type eating disorders, reported a reduction in food craving and binge eating episodes. This provides support for a more extensive investigation of the potential therapeutic benefits of transcranial magnetic stimulation. Lastly, brain imaging studies and a dimensional approach, will improve understanding of the neural correlates of the disorders and of the mode of action of transcranial magnetic stimulation.

Methods/Design: Sixty eligible obese females, with binge eating disorder, will be randomly allocated to receive 20 sessions of transcranial magnetic stimulation intervention ($n = 30$) or the sham transcranial magnetic stimulation intervention ($n = 30$) scattered 3 days/week. Thirty eligible controls will complete the baseline assessment. The primary outcome (number of binge eating episodes) will be assessed at each treatment sessions, and 8 weeks after intervention completion (follow-up). It is hypothesized that mean weekly binge-eating episodes will be reduced in the intervention group, compared to the sham group, and that the effect will be maintained at follow-up.

Discussion: Despite the severity associated with Binge Eating Disorder, there are limited treatment options. This study is an important step in the development of more effective treatments. Importantly, the study is the first to investigating binge eating disorder using a dimensional approach, by looking at the different aspects of the disorder, such as behavioral factors, biological factors, brain circuits and chemistry.

Trial registration: Clinical Trials NCT02180984. Registered in July 2014.

Keywords: Binge eating disorder, Transcranial magnetic stimulation, Neuroimaging, Hormones, Eating disorders, Obesity, Control inhibition, Eating disorders

* Correspondence: aclaudino@unifesp.br

¹Eating Disorder Unit, Psychiatry Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), R. Borges Lagoa, 570, 7th floor, CEP 04038-020, São Paulo, SP, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Maranhão et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Considerações a respeito do Artigo 1

O Artigo 1 apresenta o protocolo do estudo mais abrangente e que inclui as medidas clínicas que são o foco da dissertação aqui apresentada. Tendo como base achados de estudos anteriores que encontraram resultados favoráveis com uso de EMTr em transtornos do espectro da CA, pode-se inferir que a neuromodulação não-invasiva se mostra uma importante ferramenta de pesquisa na investigação da neurobiologia do *craving* por alimentos e da CA. O protocolo do estudo foi proposto não apenas para investigar a EMTr como uma nova possibilidade de tratamento para indivíduos com TCA associado à obesidade, mas também como oportunidade de avanço do conhecimento científico a respeito das inter-relações entre os mecanismos neurobiológicos envolvidos na gênese do TCA, os quais podem ser vulneráveis à ação da EMTr. Assim, uma ampla gama de medidas está na proposta do protocolo maior e inclui as medidas clínicas, biológicas (cortisol salivar, marcadores inflamatórios, BDNF), neurocognitivas e de neuroimagem.

No que diz respeito à metodologia, a proposta do protocolo é originalmente mais abrangente e não inclui o uso de modelos multiníveis, assim como não especifica que a interação grupo x tempo se constitui no desfecho de interesse primário no que diz respeito ao *craving* e à CA. Houve, portanto, um aprimoramento do método estatístico, que agora se encontra mais bem descrito.

Com relação aos parâmetros utilizados na aplicação da EMTr, o protocolo se baseou em estudo anterior da investigadora principal deste projeto e orientadora da presente tese de Doutorado (Dra. Angélica de Medeiros Claudino).

4. RESULTADOS

Hum mil cento e quarenta pacientes foram avaliadas na fase inicial de *screening* telefônico ou por e-mail (T0), sendo que destas, 421 foram recrutadas para a entrevista inicial pessoal (T1) por se mostrarem potencialmente elegíveis e 407 compareceram. Das 407 voluntárias elegíveis avaliadas, 347 foram excluídas nas visitas iniciais de avaliação e 60 foram selecionadas para randomização, como demonstrado na **Figura 1** (Fluxo de pacientes ao longo do estudo/*Consort Diagram*). Dentre as participantes randomizadas para o grupo de tratamento real ou simulado, uma delas, pertencente ao grupo de tratamento simulado, precisou ser excluída pelos pesquisadores pois apresentou uma variação anatômica menor na neuroimagem, e por essa razão não teve seus dados analisados e apontamos essa exclusão na Figura 1 (Flowchart) no quadro “Alocação”. Das 60 pacientes randomizadas neste estudo, 7 não completaram as 20 sessões de EMTr (12%), sendo 3 do grupo de tratamento simulado (10%) e 4 do grupo de tratamento real (13%). Das 3 pacientes que abandonaram o estudo no grupo simulado, uma se submeteu a 9 sessões de EMTr e as outras duas participantes saíram do estudo em T.3 sendo que, apesar de terem sido randomizadas, não chegaram a receber a intervenção (desistiram na hora do procedimento). Já no grupo real, o abandono do estudo se deu após se submeterem a 2, 8, 14 e 17 sessões de EMTr, respectivamente. Essas informações estão visualmente organizadas na **Figura 1**.

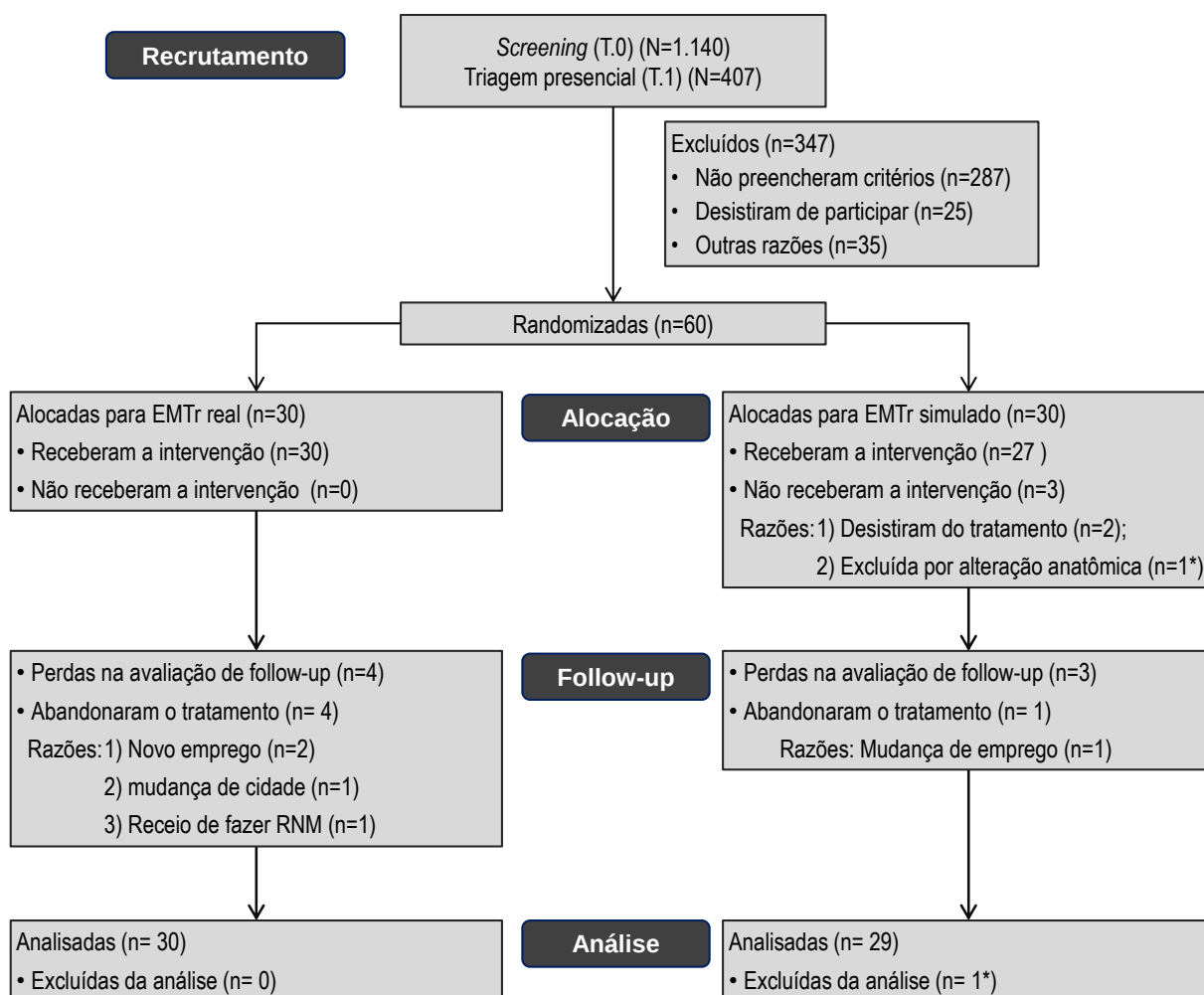


Figura 1. Flowchart

A **Tabela 1** apresenta a descrição clínica e demográfica das participantes do estudo. A idade média das pacientes foi de 35.4 anos, sendo a maior parte delas casadas (49.2 %), de etnia branca (86.4%) e com ensino superior completo (52.5%). Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos EMTr real e EMTr simulado no que diz respeito às características demográficas. O número médio de episódios de CA nos 15 dias que antecederam o início da intervenção foi de 5.19 e o IMC médio basal foi de 38.9 kg/m² (obesidade grau II) e novamente os 2 grupos não apresentaram diferenças significativas para essas variáveis. A pontuação média basal na EVA de urgência para comer (medida de *craving*) foi de 6.61 e a pontuação média na BES foi de 30.2, bem acima do ponto de corte de 17 utilizado para o rastreamento do TCA, colocando as participantes no grupo de CA grave

(pontuação ≥ 27). Ainda, sob o ponto de vista psicopatológico, as participantes se mostraram muito sintomáticas, sendo que quase 50% delas apresentavam sintomas “muito graves” de depressão e ansiedade, de acordo com a DASS, e mais de 70% foram categorizadas no grupo “muito grave” no que diz respeito ao *stress*, também de acordo com a DASS.

De forma geral, a tabela indica não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Real e Simulado para a maior parte dos parâmetros avaliados, com exceção de 2 deles: EVA de fome (avaliada na primeira sessão de tratamento), que teve pontuação maior no grupo EMTr simulado ($p=0.043$) e a pontuação na subescala de “urgência negativa” da UPPS, que foi maior no grupo EMTr real ($p=0.039$).

Tabela 1. Caracterização da Amostra (N=59)

Variável [N com dados faltantes]	Total (59)	EMTr Real (30)	EMTr Simulada (29)	p
Idade [0]	35.4 ($\pm$ 8.01)	34.6 ($\pm$ 8)	36.1 ($\pm$ 8.08)	0.475
Estado Civil [0]				0.442
Solteira	26 (44.1 %)	15 (50 %)	11 (37.9 %)	-
Casada	29 (49.2 %)	14 (46.7 %)	15 (51.7 %)	-
Divorciada	4 (6.78 %)	1 (3.33 %)	3 (10.3 %)	-
Etnia [0]				0.715
Branca	51 (86.4 %)	27 (90 %)	24 (82.8 %)	-
Asiática	1 (1.69 %)	0 (0 %)	1 (3.45 %)	-
Negra	5 (8.47 %)	2 (6.67 %)	3 (10.3 %)	-
Outra	2 (3.39 %)	1 (3.33 %)	1 (3.45 %)	-
Educação [1]				0.21
Superior Incompleto	12 (20.3 %)	3 (10 %)	9 (32.1 %)	-
Superior Completo	31 (52.5 %)	18 (60 %)	13 (46.4 %)	-
Médio Completo	9 (15.3 %)	5 (16.7 %)	4 (14.3 %)	-
Médio Incompleto	6 (10.2 %)	4 (13.3 %)	2 (7.14 %)	-
Uso de Psicotrópicos [3]	17 (28.8 %)	8 (26.7 %)	9 (31 %)	0.86
Número episódios de CA/15 dias (anteriores a T3)	5.19 ($\pm$ 3.09)	5.33 ($\pm$ 3.01)	5.03 ($\pm$ 3.22)	0.448
EVA humor (pré 1ª sessão EMT) [0]	6.86 ($\pm$ 1.9)	6.74 ($\pm$ 2.21)	6.98 ($\pm$ 1.55)	0.779
EVA tensão (pré 1ª sessão EMT) [0]	4.9 ($\pm$ 2.27)	5.18 ($\pm$ 2.24)	4.6 ($\pm$ 2.3)	0.218
EVA fome (pré 1ª sessão EMT) [0]	4.17 ($\pm$ 3.01)	3.32 ($\pm$ 2.81)	5.04 ($\pm$ 3.02)	0.043
EVA urgência para comer (pré 1ª sessão EMT) [0]	6.61 ($\pm$ 2.82)	6.54 ($\pm$ 2.87)	6.68 ($\pm$ 2.81)	0.915
Peso [0]	105 ($\pm$ 9.84)	104 ($\pm$ 9.88)	106 ($\pm$ 9.92)	0.557
Altura [0]	1.64 ($\pm$ 0.066)	1.63 ($\pm$ 0.068)	1.65 ($\pm$ 0.063)	0.309
IMC [0]	38.9 ($\pm$ 2.71)	39.1 ($\pm$ 2.78)	38.6 ($\pm$ 2.66)	0.484
BES [0]	30.2 ($\pm$ 6.41)	30.2 ($\pm$ 6.42)	30.1 ($\pm$ 6.51)	0.923
TFEQ-R21 [0]	60.7 ($\pm$ 7.09)	61.1 ($\pm$ 7.86)	60.2 ($\pm$ 6.3)	0.284
LOCES [0]	81.9 ($\pm$ 13.2)	81.3 ($\pm$ 14.3)	82.6 ($\pm$ 12.2)	0.697
UPPS [0]	107 ($\pm$ 13.7)	110 ($\pm$ 13.4)	104 ($\pm$ 13.4)	0.072
UPPS urgência negativa [0]	34.4 ($\pm$ 5.27)	35.8 ($\pm$ 5.7)	33 ($\pm$ 4.44)	0.039
UPPS falta premeditação [0]	23.7 ($\pm$ 4.86)	24.2 ($\pm$ 5.5)	23.2 ($\pm$ 4.14)	0.726
UPPS falta perseverança [0]	22.3 ($\pm$ 5.42)	23.1 ($\pm$ 5.71)	21.5 ($\pm$ 5.08)	0.265
UPPS busca sensações [0]	26.7 ($\pm$ 7.77)	27.2 ($\pm$ 7.95)	26.2 ($\pm$ 7.68)	0.604
DASS global [0]	45.4 ($\pm$ 3.6)	43.8 ($\pm$ 2.85)	47.14 ($\pm$ 4.45)	0.350

continuação

Variável [N com dados faltantes]	Total (59)	EMTr Real (30)	EMTr Simulada (29)	p
DASS depressão [0]				0.424
Normal	10 (16.9 %)	5 (16.7 %)	5 (17.2 %)	-
Leve	5 (8.47 %)	3 (10 %)	2 (6.9 %)	-
Moderado	6 (10.2 %)	1 (3.33 %)	5 (17.2 %)	-
Grave	11 (18.6 %)	5 (16.7 %)	6 (20.7 %)	-
Muito grave	27 (45.8 %)	16 (53.3 %)	11 (37.9 %)	-
DASS ansiedade [0]				0.494
Normal	14 (23.7 %)	8 (26.7 %)	6 (20.7 %)	-
Leve	5 (8.47 %)	2 (6.67 %)	3 (10.3 %)	-
Moderado	2 (3.39 %)	1 (3.33 %)	1 (3.45 %)	-
Grave	13 (22 %)	9 (30 %)	4 (13.8 %)	-
Muito grave	25 (42.4 %)	10 (33.3 %)	15 (51.7 %)	-
DASS stress [0]				0.066
Normal	5 (8.47 %)	0 (0 %)	5 (17.2 %)	-
Leve	2 (3.39 %)	2 (6.67 %)	0 (0 %)	-
Moderado	4 (6.78 %)	2 (6.67 %)	2 (6.9 %)	-
Grave	5 (8.47 %)	4 (13.3 %)	1 (3.45 %)	-
Muito Grave	43 (72.9 %)	22 (73.3 %)	21 (72.4 %)	-
EDE-q restrição [0]	1.7 ($\pm$ 1.28)	1.43 ($\pm$ 1.12)	1.98 ($\pm$ 1.39)	0.147
EDE-q preocupação com comida [0]	3.24 ($\pm$ 1.72)	3.18 ($\pm$ 1.24)	3.32 ($\pm$ 2.13)	0.897
EDE-q preocupação peso [0]	4.21 ($\pm$ 1.04)	4.09 ($\pm$ 1.06)	4.35 ($\pm$ 1.02)	0.518
EDE-q preocupação forma [0]	4.68 ($\pm$ 1.03)	4.66 ($\pm$ 1.08)	4.69 ($\pm$ 0.995)	0.844
EDE-q global [0]	3.46 ($\pm$ 0.886)	3.34 ($\pm$ 0.76)	3.58 ($\pm$ 0.998)	0.211
BSQ [0]	147 ($\pm$ 32.4)	146 ($\pm$ 29.6)	147 ($\pm$ 35.7)	0.838

BES: Binge Eating Scale; EMTr: Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva; EVA: Escala Analógica visual; TEFQ-R21: Reduced Three-Eating Factor Questionnaire; LOCES: Loss of Control Over Eating Scale; UPPS: Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking impulsive behavior scale; DASS: Depression and Anxiety Stress Scale; EDE: Eating Disorder Examination; BSQ: Body Shape Questionnaire; IMC: Índice de Massa Corporal.

A **Tabela 2** apresenta os resultados da análise para o modelo linear misto para os desfechos principais ajustados pelos valores basais da EVA de fome, com média estimada (ME; *estimated means*), tamanho de efeito (ES, *effect size*) e intervalo de confiança de 95%. Uma vez que todas as variáveis apresentaram distribuição não-normal em pelo menos 1 visita (avaliação pelo teste de Shapiro-Wilk), procedeu-se à transformação em log para fazer o ajuste antes de realizar as análises; os valores para essas variáveis transformadas foram posteriormente exponenciados para facilitar a interpretação clínica. Já a **Tabela 3** apresenta os resultados da análise para os desfechos secundários ajustados pelos valores basais da EVA de fome, com média estimada (ME; *estimated means*), tamanho de efeito (ES, *effect size*) e intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2. Frequência de episódios de compulsão alimentar e *craving* (EVA urgência para comer) ao final do tratamento e no seguimento de 8 semanas.

Desfecho	Grupo	Final da intervenção			Follow-up 8 semanas			Grupo	Tempo	Grupo X Tempo
		ME (95% IC)	Effect size	p	ME (95% IC)	Effect size	p			
ECA	EMTr real	1.45 (1.05 – 1.99)	-0.51***	0.02	2.45 (1.88 – 3.17)	-0.44**	0.01	0.02	< 0.001	0.02
ECA	EMTr simulado	2.41 (1.84 – 3.15)			3.79 (3 – 4.78)					
EVA urgência para comer	RMTr real	3.84 (3.16 – 4.65)	0.1*	0.92	--	--	--	0.33	< 0.001	0.92
EVA urgência para comer	EMTr simulado	3.47 (2.84 – 4.24)			--	--	--			

Todas as medidas foram ajustadas pela medida basal de fome (EVA fome)

ME: Média Estimada; ECA: Episódios de CA (por 15 dias); EVA: Escala Visual Analógica.

* indica effect size muito pequeno, ** corresponde a effect size pequeno, e *** indica effect size médio (Cohen, 2013)

Tabela 3. Medidas de desfechos secundários ao final do tratamento e no seguimento de 8 semanas.

Desfecho	Grupo	Final da intervenção			Follow-up 8 semanas			Grupo	Tempo	Grupo X Tempo
		ME (95% IC)	Effect size	p	ME (95% IC)	Effect size	p			
EVA Fome	EMTr real	4.05 (3.20 - 5.10)	-0.05*	0.37	--	--	--	1	1	1
EVA Fome	EMTr simulado	4.24 (3.36 - 5.34)								
IMC	EMTr real	40.02 (37.86 - 42.31)	0.05*	1	40.32 (38.31 - 42.45)	0.03*	1	1	1	1
IMC	EMTr simulado	38.21 (36.01 - 40.55)			38.96 (36.82 - 41.21)					
BES	EMTr real	22.63 (20.71 - 24.73)	-0.03*	1	21.77 (19.90 - 23.82)	-0.01*	1	1	< 0.001	1
BES	EMTr simulado	23.30 (21.30 - 25.48)			21.96 (20.04 - 24.07)					
DASS Global	EMTr real	38.73 (32.17 - 46.60)	0.04*	1	41.33 (34.40 - 49.65)	0.04*	1	1	1	1
DASS Global	EMTr simulado	37.28 (30.83 - 45.09)			42.87 (35.53 - 51.73)					
EDE-q Global	EMTr real	2.84 (2.30 - 3.50)			2.88 (2.34 - 3.54)	-0.05*	1	1	1	1
EDE-q Global	EMTr simulado	2.62 (2.1 - 3.27)			3.04 (2.47 - 3.73)					
EDE-q Restrição	EMTr real	1.75 (1.33 - 2.28)	-0.37*	1	2.02 (1.58 - 2.6)	-0.39*	1	1	1	1
EDE-q Restrição	EMTr simulado	1.67 (1.26 - 2.2)			1.91 (1.47 - 2.48)					

continua

continuação

Desfecho	Grupo	Final da intervenção			Follow-up 8 semanas			Grupo	Tempo	Grupo X Tempo
		ME (95% IC)	Effect size	p	ME (95% IC)	Effect size	p			
EDE-q preocupação com comida	EMTr real	2.16 (1.69 - 2.75)	-0.12*	1	1.89 (1.46 - 2.45)	0.14*	1	1	1	1
EDE-q preocupação com comida	EMTr simulado	2.00 (1.54 - 2.58)			2.27 (1.79 - 2.89)					
EDE-q preocupação com peso	EMTr real	3.50 (2.90 - 4.23)	-0.13*	1	3.48 (2.88 - 4.20)	0.04*	1	1	1	1
EDE-q preocupação com peso	EMTr simulado	3.27 (2.68 - 3.99)			3.86 (3.21 - 4.63)					
EDE-q preocupação com forma	EMTr real	3.89 (3.29 - 4.60)	-0.08*	1	4.07 (3.47 - 4.76)	0.02*	1	1	1	1
EDE-q preocupação com forma	EMTr simulado	3.61 (3.00 - 4.33)			4.19 (3.54 - 4.96)					
TFE-Q	EMTr real	53.89 (51.81 - 56.05)	0.05*	1	56.07 (53.91 - 58.31)	0.01*	1	1	< 0.001	1
TFE-Q	EMTr simulado	55.06 (52.9 - 57.3)			55.72 (53.54 - 57.99)					
LOCES	EMTr real	59.83 (55.58 - 64.39)	-0.09*	1	63.04 (58.58 - 67.85)	-0.04*	1	1	< 0.001	1
LOCES	EMTr simulado	55.6 (51.58 - 59.92)			61.6 (57.16 - 66.38)					
UPPS	EMTr real	108.24 (104.3 - 112.3)	0.09*	1	107.1 (103.2 - 111.2)	0.06*	1	1	1	1
UPPS	EMTr simulado	106.9 (102.9 - 111.0)			104 (100.1 - 108.0)					

continua

continuação

Desfecho	Grupo	Final da intervenção			Follow-up 8 semanas			Grupo	Tempo	Grupo X Tempo
		ME (95% IC)	Effect size	p	ME (95% IC)	Effect size	p			
UPPS urgência negativa	EMTr real	33.12 (31.57 - 34.74)	0.01*	1	33 (31.46 - 34.62)	0.01*	1	1	1	1
UPPS urgência negativa	EMTr simulado	32.96 (31.39 - 34.6)			32.96 (31.4 - 34.61)					
UPPS falta de premeditação	EMTr real	22.91 (21.47 - 24.44)	0.05*	1	23.14 (21.69 - 24.68)	0.01*	1	1	1	1
UPPS falta de premeditação	EMTr simulado	23.14 (21.67 - 24.71)			22.66 (21.21 - 24.19)					
UPPS falta de perseverança	EMTr real	23.07 (21.45 - 24.82)	0.07*	1	21.08 (19.59 - 22.68)	0.07*	1	1	0.26	1
UPPS falta de perseverança	EMTr simulado	22.94 (21.3 - 24.71)			20.91 (19.4 - 22.52)					
BSQ	EMTr real	123.79 (114.32 - 134.04)	0.02*	1	127.35 (117.61 - 137.89)	0.09*	1	1	< 0.001	1
BSQ	EMTr simulado	125.83 (116.05 - 136.44)			139.45 (128.62 - 151.2)					

Todas as medidas foram ajustadas pela medida basal de fome (EVA fome).

VAS: Visual Analog Scale; BMI: Body Mass Index; BES: Binge Eating Scale; DASS = Depression and Anxiety Stress Scale; BSQ= Body Shape questionnaire; EDE = Eating Disorder Examination questionnaire; EM: Estimated Means; CI: Confidence Interval; LOCES= Loss of Control Eating scale; TFEQ= Three-Factor Eating questionnaire; UPPS= impulsive Behavior scale; * indicates a very small effect size (Cohen, 2013)

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que para o desfecho primário de frequência de episódios de CA, o modelo em questão indicou que houve efeito estatisticamente significativo de grupo ($p=0.02$), tempo ($p<0.001$) e de interação grupo versus tempo ($p=0.02$). Ambos os grupos apresentaram redução média na frequência de CA com a intervenção, mas com redução maior no grupo EMTr real. Para todos os demais desfechos não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos EMTr Real e EMTr Simulado (interação grupo x tempo).

A **Figura 2** compara os desfechos primários entre os dois grupos de EMTr em cada visita durante o estudo (análise de “*completers*”). Na figura, cada ponto corresponde aos episódios de CA e ao craving, enquanto as barras horizontais correspondem à porcentagem média para CA e craving para cada visita. As caixas cinzas correspondem aos intervalos de confiança de 95% para cada medição. A pontuação na EVA de urgência para comer e os ECA diminuíram entre o início e o final do tratamento. A diminuição da frequência de ECA foi mantida no follow-up de 8 semanas.

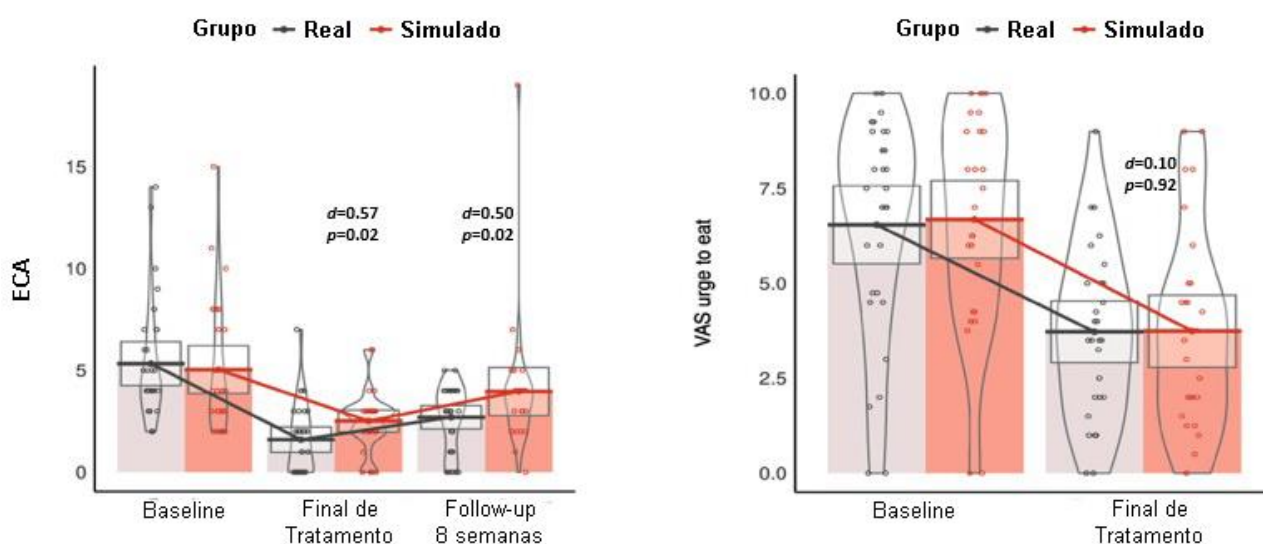


Figura 2. Episódios de CA e *Craving* por comida ao longo do estudo

A **Tabela 4** apresenta efeitos adversos relatados pelas participantes, mostrando que a maior parte delas não reportou nenhum efeito adverso (93.44%). Apenas 3 participantes relataram cefaleia e 1 relatou dor no local da aplicação. Não houve diferença entre os grupos Real e Simulado quanto à frequência e tipo de efeito adverso relatado.

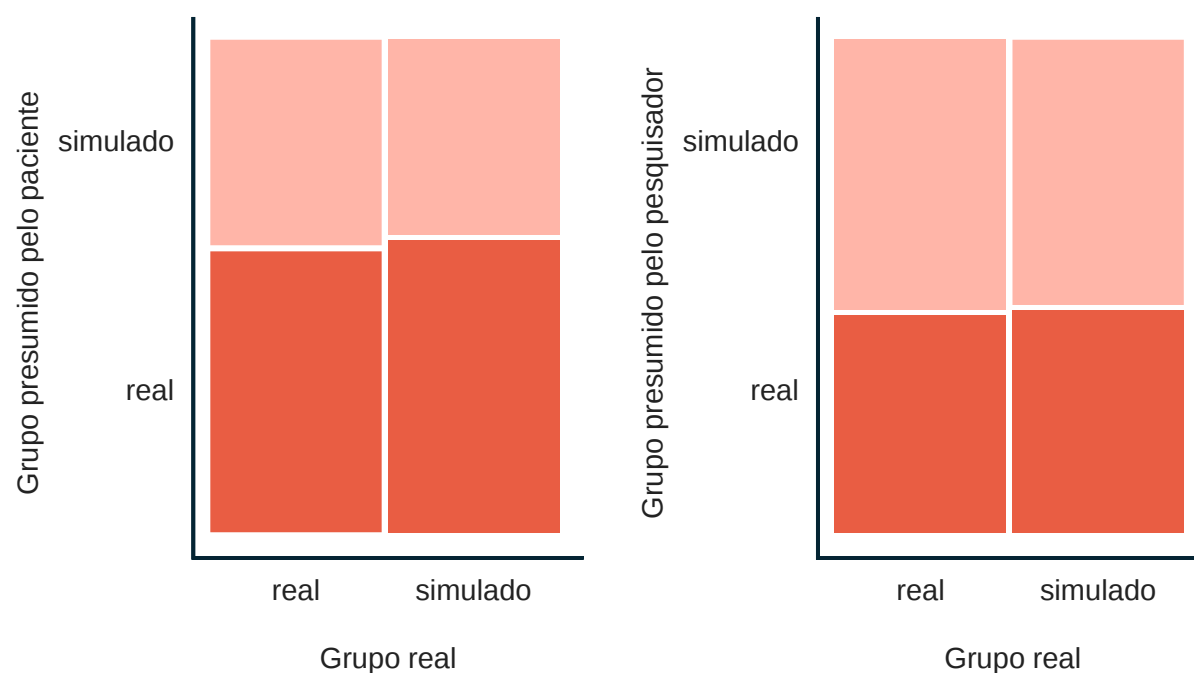
Tabela 4. Taxa de Eventos Adversos.

Variável	Total (59)	Real (30)	Simulado (29)	p
Ocorrência de evento adverso	4 (6.56 %)	2 (6.67 %)	2 (6.45 %)	1.000
Tipo de evento adverso				1.000
- Dor de cabeça	3 (4.92 %)	2 (100 %)	1 (50 %)	
- Dor no local da aplicação	1 (1.64 %)	0 (0 %)	1 (50 %)	
Frequência de eventos adversos (durante intervenção)	3 (± 0.816)	2.5 (± 0.707)	3.5 (± 0.707)	0.293

No que diz respeito à integridade do cegamento do estudo, verificou-se que a maior parte das participantes (68.9%) não acertaram o grupo de tratamento para o qual tinham sido alocadas no final do tratamento. Da mesma forma, o avaliador que realizou coleta de dados não atribuiu corretamente o grupo de tratamento das participantes na maior parte das vezes (83.6%). As informações estão apresentadas na **Tabela 5** e na **Figura 3**.

Tabela 5. Integridade do Cegamento

Variável	Total (59)	Real (30)	Simulado (29)	p
Grupo presumido pelo participante				1.000
- Real	23 (37.7 %)	11 (57.9 %)	12 (60 %)	
- Simulado	16 (26.2 %)	8 (42.1 %)	8 (40 %)	
Grupo presumido pelo pesquisador				1.000
- Real	9 (14.8 %)	4 (44.4 %)	5 (45.5 %)	
- Simulado	11 (18 %)	5 (55.6 %)	6 (54.5 %)	
Participante presumiu grupo correto	19 (31.1 %)	11 (36.7 %)	8 (25.8 %)	0.425
Pesquisador presumiu grupo correto	10 (16.4 %)	4 (13.3 %)	6 (19.4 %)	1.000

**Figura 3.** Cegamento do estudo

Artigo 2. Apresentação dos principais resultados do estudo.

Psychological Medicine

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: a double-blind randomized controlled trial.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PSM-D-23-01300
Full Title:	Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: a double-blind randomized controlled trial.
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Mara Fernandes Maranhão, M.D. UNIFESP: Universidade Federal de Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UNIFESP: Universidade Federal de Sao Paulo
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Mara Fernandes Maranhão, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Mara Fernandes Maranhão, M.D. Nara Estella Maria Elisa Gisbert Cury Iain Campbell Ulrike Schmidt Angelica Claudino
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Background: Binge-eating disorder (BED) is a highly prevalent disorder, characterized by distressing episodes of loss-of-control over-eating. BED shares clinical features and underlying brain mechanisms with addictions. Non-invasive brain stimulation techniques, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), directly alter brain activity and may provide an avenue for delivering precision treatments for disorders, such as BED. Methods: Sixty individuals were randomly allocated to receive 20 sessions of neuronavigated 10 Hz rTMS administered to the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) or sham treatment. Primary outcomes were the frequency of binge eating episodes (BEE) and the "urge to eat" (craving) evaluated at baseline and end-of-treatment (8 weeks post-randomization). Secondary outcomes included body mass index (BMI), hunger, general and specific eating disorders psychopathology. Follow-up analyses were conducted for most outcomes at 16 weeks post-randomization. Multilevel models were used to evaluate group, time, and group-by-time interactions for the association between rTMS exposure and outcomes. Results: Compared to the sham group, the real rTMS group showed a greater decrease in the number of BEE at the end of treatment (Estimated Mean (EM): 2.41 95% CI: 1.84 - 3.15 vs. EM: 1.45 95% CI: 1.05 - 1.99, $p = 0.02$), and at follow-up (EM: 3.79 95% CI: 3 - 4.78 vs. EM: 2.45 95% CI: 1.88 - 3.17, $p = 0.02$; group x time interaction analysis $p = 0.01$). No group differences were found for other comparisons. Conclusion: rTMS was associated with reduced BEE during and after treatment, suggesting this is a promising intervention.

Comentários a respeito do artigo 2

O artigo 2 apresenta os resultados principais do estudo. Dado o grande número de medidas e a variedade de desfechos secundários, neste artigo foram apresentados os resultados para os 2 desfechos primários (CA e *craving*) e para 5 dos desfechos secundários, considerados mais relevantes (IMC, BES, DASS, EDE-q e EVA de fome). Outras medidas não apresentadas no artigo, serão alvo de futuras publicações, bem como outras medidas biológicas e cognitivas do projeto maior. Como mostrado na primeira tabela do artigo 2, não foram observadas diferenças entre os grupos nas medidas de baseline, com exceção para a EVA de fome, que apresentou pontuação maior no grupo simulado. Por esse motivo, todos os resultados apresentados foram controlados pela EVA basal.

No que diz respeito às questões estatísticas, o método estatístico utilizado imputa variáveis com 61% ou menos de dados faltantes, e variáveis com maior taxa de falta são excluídas das análises. Empregamos imputação multivariada por equações encadeadas (*multivariate imputation by chained equations*- MICE) para lidar com dados ausentes de maneira eficaz. MICE é uma técnica de imputação sofisticada que imputa iterativamente valores faltantes, criando equações encadeadas para cada variável com dados faltantes, incorporando informações de outras variáveis no conjunto de dados. Este método oferece diversas vantagens em relação aos métodos tradicionais de imputação, como preservar as relações entre as variáveis e manter a variabilidade presente no conjunto de dados.

5. DISCUSSÃO

O estudo apresentado investigou os efeitos da EMTr sobre episódios de CA e *craving* por alimentos (desfechos primários), bem como sobre o peso/IMC, psicopatologia alimentar e geral (desfechos secundários). Os resultados apresentados forneceram evidências de que em indivíduos com TCA associado à obesidade, a neuromodulação do CPFDL esquerdo reduziu significativamente a frequência dos ECA. No entanto, tanto no grupo real como no grupo simulado, o *craving* diminuiu durante o ensaio clínico, mas não parece ter sido afetado de forma diferente pela neuromodulação (não se encontrou diferença entre grupos). Isso sugere que a redução dos ECA não parece estar relacionada com uma mudança no *craving*. Nenhuma evidência foi encontrada de efeito da EMTr na psicopatologia alimentar, na psicopatologia geral e no IMC.

Os mecanismos que sustentam o efeito da EMTr na redução da CA não são claros. O CPFDL tem um papel fundamental na representação de informações contextuais quando confrontado com resultados conflitantes (90) e as evidências sugerem que ele está no topo da hierarquia de controle frontal, exercendo influência em outras áreas corticais e subcorticais por meio de suas amplas conexões eferentes (91). Como tal, o recrutamento do CPFDL pode ser necessário para a inibição bem-sucedida de uma resposta comportamental (consumo alimentar) ou cognitiva (desejo). Nos TUS, existem evidências de que a região em questão pode estar hipoativa quando os indivíduos estão tentando inibir respostas comportamentais ou autorregular cognitivamente o desejo (92), embora esteja hiperativa durante a exposição a pistas relacionadas à substância de abuso (93). De forma semelhante, o CPFDL tem sido implicado na incapacidade de inibir a ingestão excessiva de alimentos em distúrbios do espectro bulímico e na obesidade. Especificamente, os pacientes com TCA apresentam maior sensibilidade à recompensa para alimentos com alto teor calórico, maior atenção às pistas alimentares e menor inibição da resposta comportamental em estudos de neuroimagem (39,94,95). Embora o CPFDL não seja o único alvo para o tratamento, e o controle inibitório possa não ser o único mecanismo comprometido em distúrbios do espectro da CA, é um alvo plausível para a neuromodulação não invasiva.

Estudos anteriores investigando os efeitos da EMTr em indivíduos com transtornos do espectro da CA indicam que a técnica pode ter potencial como alternativa de tratamento dos TA, particularmente no que diz respeito à redução do *craving* por comida e da CA. De acordo com os estudos de revisão mais recentes de técnicas de neuromodulação aplicadas aos TA (46,96), a maior parte dos estudos de EMTr em transtornos bulímicos elegeram como alvo de tratamento o CPFDL esquerdo, utilizaram frequências altas (ação excitatória sobre regiões de interesse) e métodos manuais de localização do alvo de tratamento. Os resultados reportados nos ensaios clínicos são mistos, com alguns apontando para redução do *craving* e da CA (57), melhora do controle inibitório (61) e redução dos níveis de cortisol salivar (97) nos grupos de tratamento ativo (real) em comparação com o grupo placebo (simulado). Não obstante, outros 2 estudos não encontraram impacto da EMTr sobre a frequência de CA e *craving* em pacientes com transtornos do espectro da CA (56,60). Outras publicações que incluem séries e relatos de casos também apontaram efeito positivo da EMTr na redução do *craving* e da CA na BN (58,98,99) e no TCA (100). No entanto, dentre os ensaios clínicos apontados, observam-se diferenças metodológicas, ora pela duração ou protocolos utilizados, ora pelas características das amostras recrutadas, limitando a interpretação dos achados como um todo. Adicionalmente, os tamanhos amostrais dos ensaios clínicos até então publicados variaram entre 14 (56) e 47 participantes (60), suscitando o questionamento do poder dos estudos na identificação dos efeitos investigados.

Seria de se esperar que a redução significativa no número de ECA fosse acompanhada por diminuição no desejo por comida: na verdade, foram observadas reduções semelhantes no *craving* nos grupos real e simulado. Um aspecto que pode ter contribuído para esse achado foi o fato de que a medida de *craving* foi avaliada em um ambiente de pesquisa, onde se pode inferir que o desejo pode ser afetado pelas circunstâncias e se expressar em menor intensidade do que em ambiente doméstico ou outros ambientes menos controlados. É possível ainda que a redução do desejo observada em ambos os grupos seja um efeito inespecífico da intervenção.

No que tange à obesidade, alguns modelos neurocomportamentais propõem que a vulnerabilidade à alimentação excessiva pode estar relacionada a diferenças individuais no controle do CPF sobre a responsividade da região de recompensa cortical e subcortical às pistas alimentares. Por exemplo, IMC mais elevado e obesidade têm sido associados ao comprometimento do controle inibitório (42,101). Portanto, terapias baseadas em neuromodulação, ao alterar os padrões neurais associados à interface cognição-emoção, têm sido propostas para modular os processos fisiológicos subjacentes à obesidade. Uma revisão sistemática (102) examinou a segurança e eficácia das terapias de neuromodulação na redução de peso em pacientes com obesidade. Incluiu quatro ensaios clínicos randomizados (todos, exceto um, direcionados ao CPFDL esquerdo). Apesar da perda de peso nos grupos real e simulado, a estimulação real proporcionou apenas pequenas variações no IMC (as alterações após a EMT variaram de um aumento de 1% a uma redução de 4% no peso corporal). Com relação ao presente estudo, é possível que, embora uma redução de 1-2 episódios de compulsão alimentar/semana no curto prazo seja psicologicamente benéfica, pode levar algum tempo para que isso se reflita em uma mudança no IMC. Além disso, a perda de peso em ensaios clínicos, quando ocorre, costuma estar associada à remissão (abstinência total) de episódios (103) .

Outros desfechos secundários do ensaio clínico foram avaliados por meio de questionários autoaplicáveis que acessaram sintomas de humor e estresse (DASS), bem como perda de controle sobre o comportamento alimentar (LOCES), comportamento impulsivo (UPPS), gravidade da CA (BES) e outros sintomas psicopatológicos relacionados ao TA (BSQ, TEF-q, EDE-q). Para todas essas medidas, não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos real e simulado, contrariando as hipóteses iniciais do estudo. De forma particular, é interessante ressaltar a ausência de efeitos significativos da intervenção sobre sintomatologia depressiva, apesar das evidências de efeitos consistentes e bem estabelecidos da EMTr na depressão (104,105) . Há que se ressaltar que esse estudo de doutorado fez parte de um projeto mais amplo sobre a neurobiologia do TCA e, portanto, muitas medidas foram coletadas para aumentar o conhecimento sobre o transtorno e o impacto potencial da EMTr nos aspectos físicos ou mentais associados

a esse TA. Para diminuir a probabilidade de erro Tipo I, foi utilizada correção para múltiplas comparações e isso pode ter reduzido o poder do estudo em detectar diferenças entre grupos (caso elas existissem). Além disso, é possível que o número total de pulsos de EMTr (20.000) oferecidos com a intervenção possa não ter sido suficiente para produzir efeitos detectáveis em algumas das medidas.

O presente estudo é o primeiro ensaio clínico, até o momento, a investigar os efeitos da EMTr em amostra de participantes que preenchiam critérios apenas para o diagnóstico formal de TCA (pelo DSM-5) associado à obesidade moderada ou grave, tendo se mostrado um método seguro e bem tolerado pelas participantes do estudo. Trata-se do ensaio clínico randomizado com o maior tamanho de amostra (N=60) reportado dentre os que usaram desenho semelhante anteriormente e o primeiro a empregar neuronavegação para a localização do alvo de tratamento (106). Ainda, ressaltamos que neste estudo contamos com método aprimorado de cegamento do grupo de intervenção para os participantes ao utilizarmos eletrodos no couro cabeludo acoplados a um eletromiógrafo nas participantes de ambos os grupos, porém estes só eram ativados nas pacientes alocadas no grupo simulado, de modo a gerar sensação física que pudesse ser associada à impressão de estar recebendo a intervenção real (e não a simulada) durante o procedimento.

No que diz respeito à segurança e tolerabilidade da EMTr, apenas 4 participantes do ensaio clínico (2 de cada grupo) relataram algum evento adverso da intervenção, o que representa menos de 7% do total da amostra. É importante também ressaltar que nenhum participante descontinuou a intervenção em razão de eventos adversos, os quais ocorreram com pouca frequência. Esses achados estão de acordo com dados de literatura que indicam a EMTr como intervenção segura e bem tolerada quando aplicada a diferentes condições neuropsiquiátricas (107,108).

Consideramos, no entanto, que este ensaio clínico apresenta limitações que devem ser mencionadas. Apesar de o N amostral ser maior que o observado em estudos anteriores, trata-se ainda de uma amostra pequena. Tendo em vista que este ensaio clínico se acha inserido em um projeto maior que investiga diversos aspectos ligados ao TCA e potenciais efeitos da neuromodulação (**Apêndice 1**), um

grande número de perguntas de pesquisa visando à otimização de execução e custos fez-se necessária. É possível, no entanto, que a análise estatística e a compreensão do real efeito da intervenção sobre os desfechos primários possam, por esta razão, ter sido comprometidos. Deve-se também ressaltar que a distribuição do TCA entre os sexos é mais homogênea que a encontrada na AN e na BN; no entanto, os efeitos da EMTr sobre a CA não podem ser inferidos para os homens a partir desse estudo. Adicionalmente, embora a maioria dos indivíduos com TCA esteja nas faixas de sobrepeso e/ou obesidade, os achados da pesquisa não podem ser estendidos a indivíduos na faixa normal de IMC ou em sobrepeso e grau leve de obesidade. Além disso, em relação à etnia/raça, a diversidade da amostra foi limitada (pois os participantes eram em sua maioria brancos).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este ensaio clínico investigou os efeitos da EMTr em amostra de mulheres portadoras de TCA e obesidade, tendo se mostrado técnica segura e bem tolerada. Os resultados indicaram que a neuromodulação do CPFDL esquerdo reduziu significativamente a frequência dos episódios de CA no grupo de tratamento real; no entanto, nenhum benefício da intervenção real foi observado no que diz respeito ao *craving* ou às medidas secundárias do estudo (incluindo IMC e sintomas psicopatológicos gerais e específicos de TA). Ainda assim, estudos como esse servem como base de sustentação no aprofundamento do conhecimento sobre as correlações entre atividade cerebral, cognição e alterações comportamentais e psicopatológicas, assim como fornecem informações importantes para o desenvolvimento de futuros estudos.

A EMTr influencia os processos de neuroplasticidade desde a sinapse até o nível do neurocircuito, com variações complexas que ocorrem em diferentes áreas cerebrais e intervalos de tempo que influenciam o resultado clínico do tratamento de transtornos psiquiátricos (109). A combinação de EMTr, neuroimagem e outros métodos de neurociência já tem contribuído para melhorar a compreensão de como essa promissora técnica de neuromodulação funciona, mas existem inúmeras lacunas na literatura. Para progredir ainda mais na compreensão e no aproveitamento dos efeitos da EMTr na neuroplasticidade, fazemos as seguintes recomendações: mais pesquisas multimodais sobre os efeitos da EMTr (ou seja, combinando neuromodulação, neuroimagem e marcadores biológicos que possam ser associados aos efeitos da intervenção); mais pesquisas sobre métodos para aumentar a neuroplasticidade após a EMTr, tais como testar protocolos que incluam um número maior de pulsos por sessão e o uso de protocolos alternativos (como uso da modalidade theta-burst, EMTr profunda, EMTr acelerada ou associada a intervenções comportamentais e/ou farmacológicas). Ainda, preditores de resposta ou marcadores na EMTr podem ser alvo de investigação futura.

7. REFERÊNCIAS

1. Harris SR, Carrillo M, Fujioka K. Binge-Eating Disorder and Type 2 Diabetes: A Review. Vol. 27, *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. NLM (Medline); 2021. p. 158–64.
2. Lydecker JA, Grilo CM. Psychiatric comorbidity as predictor and moderator of binge-eating disorder treatment outcomes: An analysis of aggregated randomized controlled trials. *Psychol Med* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 16];1–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/psychiatric-comorbidity-as-predictor-and-moderator-of-binge-eating-disorder-treatment-outcomes-an-analysis-of-aggregated-randomized-controlled-trials/E3EF604010660A7C4B72AB0E5650B746>
3. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, Hay P, Keski-Rahkonen A, Schag K, et al. Binge eating disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1 [Internet]. 2022 Mar 17 [cited 2023 Mar 11];8(1):1–19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00344-y>
4. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2021 Jun 17];73(9):904–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290497/>
5. Keski-Rahkonen A. Epidemiology of binge eating disorder: Prevalence, course, comorbidity, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Mar 18];34(6):525–31. Available from: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Fulltext/2021/11000/Epidemiology_of_binge_eating_disorder__prevalence,.3.aspx
6. Erskine HE, Whiteford HA. Epidemiology of binge eating disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(6):462–70.
7. Grilo CM, Juarascio A. Binge-Eating Disorder Interventions: Review, Current Status, and Implications. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2024 May 21 [cited 2024 May 21];12:406–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00517-0>
8. APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: texto revisado (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, editor. Artmed; 2002.
9. APA. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF DSM-5™. Fifth Edition. American Psychiatric Association (APA), editor. Washington, DC: APA; 2013.
10. Li N, Mitchison D, Touyz S, Hay P. Cross-sectional comparison of health-related quality of life and other features in people with and without objective and subjective binge eating using a general population sample. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 18]; Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
11. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 1;61(3):348–58.
12. Appolinario JC, Sichieri R, Lopes CS, Moraes CE, da Veiga G V., Freitas S, et al. Correlates and impact of DSM-5 binge eating disorder, bulimia nervosa and recurrent binge eating: a representative population survey in a middle-income country. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 21];57(7):1491–503. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00127-022-02223-z>

13. Pope HG, Lalonde JK, Pindyck LJ, Walsh T, Bulik CM, Crow SJ, et al. Binge eating disorder: A stable syndrome. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2006 [cited 2021 Jun 12];163(12):2181–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151172/>
14. Klump KL, Bulik CM, Kaye WH, Treasure J, Tyson E. Academy for eating disorders position paper: Eating disorders are serious mental illnesses [Internet]. Vol. 42, *International Journal of Eating Disorders*. Int J Eat Disord; 2009 [cited 2021 Jun 1]. p. 97–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18951455/>
15. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 899–911.
16. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [Internet]. 2017. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_
17. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016 4ª edição. 4a ed. São Paulo: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA; 2016.
18. Stopa SR, Szwarcwald CL, de Oliveira MM, de Cassia Dutra Pozzetti Gouvea E, Vieira MLFP, de Freitas MPS, et al. National Health Survey 2019: History, methods and perspectives. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29(5).
19. Villarejo C, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Peñas-Lledó E, Penelo E, Tinahones FJ, et al. Lifetime Obesity in Patients with Eating Disorders: Increasing Prevalence, Clinical and Personality Correlates. 2012;
20. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F, et al. A review of binge eating disorder and obesity. *neuropsychiatrie* [Internet]. 2020 Apr 28; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00346-w>
21. Hilbert A, Petroff D, Herpertz S, Kersting A, Pietrowsky R, Tuschen-Caffier B, et al. Meta-analysis of the effectiveness of psychological and medical treatments for binge-eating disorder (MetaBED): Study protocol. *BMJ Open*. 2017;7(3).
22. Mehler PS, Frank GKW, Mitchell JE. Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*. 2016 Mar 1;49(3):319–23.
23. Appolinario JC, Nardi AE, McElroy SL. Investigational drugs for the treatment of binge eating disorder (BED): an update. Vol. 28, *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 1081–94.
24. Palavras MA, Hay P, Touyz S, Sainsbury A, da Luz F, Swinbourne J, et al. Comparing cognitive behavioural therapy for eating disorders integrated with behavioural weight loss therapy to cognitive behavioural therapy-enhanced alone in overweight or obese people with bulimia nervosa or binge eating disorder: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015 Dec 18;16(1).
25. Palavras MA, Hay P, Filho CA dos S, Claudino A. The efficacy of psychological therapies in reducing weight and binge eating in people with bulimia nervosa and binge eating disorder who are overweight or obese—A critical synthesis and meta-analyses [Internet]. Vol. 9,

- Nutrients. MDPI AG; 2017 [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304341/>
26. Linardon J. Rates of abstinence following psychological or behavioral treatments for binge-eating disorder: Meta-analysis [Internet]. Vol. 51, *International Journal of Eating Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2018 [cited 2021 Jun 18]. p. 785–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eat.22897>
 27. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Whitaker T, Gasior M. Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jun 12];41(5):1251–60. Available from: </pmc/articles/PMC4793109/>
 28. Weingarten HP, Elston D. The phenomenology of food cravings. *Appetite* [Internet]. 1990 Dec [cited 2016 Jan 31];15(3):231–46. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0195666390900232>
 29. Hormes JM, Rozin P. Does “craving” carve nature at the joints? Absence of a synonym for craving in many languages. *Addictive Behaviors*. 2010 May;35(5):459–63.
 30. Potenza MN, Grilo CM. How relevant is food craving to obesity and its treatment? *Front Psychiatry* [Internet]. 2014 Nov 19 [cited 2021 Jun 16];5(NOV):164. Available from: www.frontiersin.org
 31. Hill AJ. The psychology of food craving. *Proceedings of the Nutrition Society* [Internet]. 2007 May 30;66(02):277–85. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0029665107005502
 32. Meule A, Küppers C, Harms L, Friederich HC, Schmidt U, Blechert J, et al. Food cue-induced craving in individuals with bulimia nervosa and binge-eating disorder. *PLoS One* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jun 16];13(9):e0204151. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204151.t001>
 33. Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 May 15];63:223–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850211/>
 34. Ng L, Davis C. Cravings and food consumption in binge eating disorder. *Eat Behav* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Jun 16];14(4):472–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183139/>
 35. Carter JC, van Wijk M, Rowsell M. Symptoms of ‘food addiction’ in binge eating disorder using the Yale Food Addiction Scale version 2.0. *Appetite*. 2019 Feb 1;133:362–9.
 36. Burrows T, Skinner J, McKenna R, Rollo M. Food addiction, binge eating disorder, and obesity: Is there a relationship? *Behavioral Sciences*. 2017 Sep 1;7(3).
 37. Wierenga CE, Ely A, Bischoff-Grethe A, Bailer UF, Simmons AN, Kaye WH. Are extremes of consumption in eating disorders related to an altered balance between reward and inhibition? *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 9 [cited 2021 Jun 11];8(DEC):410. Available from: www.frontiersin.org
-

-
38. Ince B, Schlatter J, Max S, Plewnia C, Zipfel S, Giel KE, et al. Can we change binge eating behaviour by interventions addressing food-related impulsivity? A systematic review. Vol. 9, *Journal of Eating Disorders*. BioMed Central Ltd; 2021.
 39. Balodis IM, Grilo CM, Potenza MN. Neurobiological Features of Binge Eating Disorder. *CNS Spectr* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2023 Mar 12];20(6):557. Available from: [/pmc/articles/PMC4658223/](#)
 40. Waters A, Hill A, Waller G. Bulimics' responses to food cravings: is binge-eating a product of hunger or emotional state? *Behaviour Research and Therapy* [Internet]. 2001 Aug;39(8):877–86. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796700000590>
 41. Baik JH. Dopaminergic Control of the Feeding Circuit. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jun 17];36(2):229. Available from: [/pmc/articles/PMC8090468/](#)
 42. Stice E, Burger K. Neural vulnerability factors for obesity. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Jun 18];68:38–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30587407/>
 43. Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 May 15];68:714–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381956/>
 44. Reiter AMF, Heinze HJ, Schlagenhauf F, Deserno L. Impaired Flexible Reward-Based Decision-Making in Binge Eating Disorder: Evidence from Computational Modeling and Functional Neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Feb 1;42(3):628–37.
 45. Oliva R, Budisavljević S, Castiello U, Begliomini C. Neuroanatomical Correlates of Binge-Eating Behavior: At the Roots of Unstoppable Eating. *Brain Sci* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 21];11(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8468173/](#)
 46. Dalton B, Bartholdy S, Campbell IC, Schmidt U. Neurostimulation in Clinical and Sub-clinical Eating Disorders: A Systematic Update of the Literature. *Curr Neuropharmacol*. 2018 Jan 8;16(8):1174–92.
 47. Zhao X, Li Y, Tian Q, Zhu B, Zhao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jun 20];47(5):1848–55. Available from: [/pmc/articles/PMC6567781/](#)
 48. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G, Baeken C, Bonci A, Campanella S, et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: A consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Sep 1;104:118–40.
 49. Perini I, Kämpe R, Arlestig T, Karlsson H, Löfberg A, Pietrzak M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the insular cortex for reduction of heavy drinking in treatment-seeking alcohol-dependent subjects: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jul 17];45(5):842–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711065/>
-

-
50. Antonelli M, Fattore L, Sestito L, di Giuda D, Diana M, Addolorato G. Transcranial Magnetic Stimulation: A review about its efficacy in the treatment of alcohol, tobacco and cocaine addiction. *Addictive Behaviors*. 2021 Mar 1;114:106760.
 51. A F, C M, I T, S M, F A, M A, et al. Weight loss induced by deep transcranial magnetic stimulation in obesity: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Jul 28];21(8):1849–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957981/>
 52. Luzi L, Gandini S, Massarini S, Bellerba F, Terruzzi I, Senesi P, et al. Reduction of impulsivity in patients receiving deep transcranial magnetic stimulation treatment for obesity. *Endocrine* [Internet]. 2021 Jun 25 [cited 2021 Jul 28]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12020-021-02802-1>
 53. Kim SH, Chung J hye, Kim TH, Lim SH, Kim Y, Eun YM, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on body weight and food consumption in obese adults: A randomized controlled study. *Brain Stimul*. 2019 Nov 1;12(6):1556–64.
 54. Kim SH, Chung JH, Kim TH, Lim SH, Kim Y, Lee YA, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on eating behaviors and body weight in obesity: A randomized controlled study. *Brain Stimul*. 2018 May 1;11(3):528–35.
 55. Uher R, Yoganathan D, Mogg A, Eranti S v., Treasure J, Campbell IC, et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*. 2005 Nov 15;58(10):840–2.
 56. Walpoth M, Hoertnagl C, Mangweth-Matzek B, Kemmler G, Hinterhölzl J, Conca A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: Preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Jun 3];77(1):57–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18087209/>
 57. Van den Eynde F, Claudino AM, Mogg A, Horrell L, Stahl D, Ribeiro W, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Cue-Induced Food Craving in Bulimic Disorders. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Apr 15 [cited 2021 Jun 3];67(8):793–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060105/>
 58. Downar J, Sankar A win, Giacobbe P, Woodside B, Colton P. Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: A case report. *Front Psychiatry* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jun 17];3(APR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529822/>
 59. Baczynski T, Chaim C, Nazar B, Carta M, Arias-Carrion O, Silva A, et al. High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report. *CNS Neurol Disord Drug Targets* [Internet]. 2014 Jul 19 [cited 2021 Jun 17];13(5):771–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24606720/>
 60. Gay A, Jaussent I, Sigaud T, Billard S, Attal J, Seneque M, et al. A Lack of Clinical Effect of High-frequency rTMS to Dorsolateral Prefrontal Cortex on Bulimic Symptoms: A Randomised, Double-blind Trial. *European Eating Disorders Review* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jun 21];24(6):474–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/erv.2475>
 61. Guillaume S, Gay A, Jaussent I, Sigaud T, Billard S, Attal J, et al. Improving decision-making and cognitive impulse control in bulimia nervosa by rTMS: An ancillary randomized controlled
-

-
- study. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jun 21];51(9):1103–6. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02316524>
62. Dunlop K, Woodside B, Lam E, Olmsted M, Colton P, Giacobbe P, et al. Increases in frontostriatal connectivity are associated with response to dorsomedial repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory binge/purge behaviors. *Neuroimage Clin*. 2015 Jul 6;8:611–8.
63. Maranhão MF, Estella NM, Cury MEG, Amigo VL, Picasso CM, Berberian A, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in obese females with binge eating disorder: A protocol for a double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2015;15(1).
64. Uher R, Yoganathan D, Mogg A, Eranti S V., Treasure J, Campbell IC, et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2021 Jun 3];58(10):840–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16084855/>
65. Maranhão MF, Estella NM, Cury MEG, Amigo VL, Picasso CM, Berberian A, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in obese females with binge eating disorder: A protocol for a double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 Aug 12 [cited 2021 Jun 20];15(1):1–11. Available from: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0569-8>
66. Maranhão MF, Estella NM, Cogo-Moreira H, Schmidt U, Campbell IC, Claudino AM. Concept and evaluation of food craving: Unidimensional scales based on the trait and the state food Craving Questionnaire. *Cad Saude Publica*. 2018;34(5).
67. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Fernández MC, Vila J, Williams TL, Reynoso J. The development and validation of Spanish versions of the State and Trait Food Cravings Questionnaires. *Behaviour Research and Therapy*. 2000 Nov;38(11).
68. Sheehan D v., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. In: *Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. 1998 [cited 2021 Jun 14]. p. 22–33. Available from: <https://europepmc.org/article/med/9881538>
69. Fairburn. *EATING DISORDER EXAMINATION*. 2014.
70. Palavras MA, Hay P, Claudino A. An investigation of the clinical utility of the proposed ICD-11 and DSM-5 diagnostic schemes for eating disorders characterized by recurrent binge eating in people with a high BMI. *Nutrients* [Internet]. 2018 Nov 13 [cited 2021 Jun 19];10(11). Available from: [/pmc/articles/PMC6265891/](https://pmc/articles/PMC6265891/)
71. Fairburn CG, Beglin SJ. *Assessment of Eating Disorders: Interview or Self-Report Questionnaire?* 1994.
72. Mond JM, Hay PJ, Rodgers B, Owen C, Beumont PJV. Validity of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) in screening for eating disorders in community samples. *Behaviour Research and Therapy*. 2004 May 1;42(5):551–67.
73. Machado PPP, Martins C, Vaz AR, Conceição E, Bastos AP, Gonçalves S. Eating disorder examination questionnaire: Psychometric properties and norms for the Portuguese
-

- population. *European Eating Disorders Review* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Jun 19];22(6):448–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/erv.2318>
74. Latner JD, Mond JM, Kelly MC, Haynes SN, Hay PJ. The loss of control over eating scale: Development and psychometric evaluation. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jun 15];47(6):647–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eat.22296>
 75. Luz FQ da, Sainsbury A, Estella NM, Cogo H, Touyz SW, Palavras MA, et al. An empirical evaluation of the translation to Brazilian Portuguese of the Loss of Control over Eating Scale (LOCES). *Rev Psiquiatr Clín*. 2016 Jan 1;43(1):1–5.
 76. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D. The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive Behaviors*. 1982 Jan 1;7(1):47–55.
 77. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001 Dec;23(4):215–20.
 78. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*. 1995 Mar 1;33(3):335–43.
 79. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression anxiety stress scales (DASS-21): Construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2021 Jun 15];44(2):227–39. Available from: www.bpsjournals.co.uk
 80. Vignola RCB, Tucci AM. Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. *J Affect Disord*. 2014 Feb 1;155(1):104–9.
 81. Cooper P, Taylor M, ... ZCJ of, 1987 undefined. The development and validation of the Body Shape Questionnaire. *International Journal of Eating Disorders* [Internet]. 1987 [cited 2021 Jun 15];6(4):485–94. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-108X\(198707\)6:4%3C485::AID-EAT2260060405%3E3.O.CO;2-O](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1098-108X(198707)6:4%3C485::AID-EAT2260060405%3E3.O.CO;2-O)
 82. di Pietro M, Xavier da Silveira D. Internal validity, dimensionality and performance of the Body Shape Questionnaire in a group of Brazilian college students Validade interna, dimensionalidade e desempenho da escala Body Shape Questionnaire em uma população de estudantes universitários brasileiros. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2009;31(1):21–4.
 83. Natacci LC, Júnior MF. The three factor eating questionnaire - R21: tradução para o português e aplicação em mulheres brasileiras. *Revista de Nutrição* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 22];24(3):383–94. Available from: <https://www.scielo.br/j/rn/a/bgVxLqQqGgvZQ4HTpnCFVn/>
 84. (PDF) Translation and adaptation of Impulsive Behavior Scale (UPPS) to the Brazilian population [Internet]. [cited 2024 May 22]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/249335873_Translation_and_adaptation_of_Impulsive_Behavior_Scale_UPPS_to_the_Brazilian_population
 85. Van Buuren S, Brand JPL, Groothuis-Oudshoorn CGM, Rubin DB. Fully conditional specification in multivariate imputation. *J Stat Comput Simul* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2023 May 13];76(12):1049–64. Available from:

- https://www.researchgate.net/publication/27702676_Fully_Conditional_Specification_in_Multivariate_Imputation
86. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1995 Jan;57(1).
 87. Abt G, Boreham C, Davison G, Jackson R, Nevill A, Wallace E, et al. Power, precision, and sample size estimation in sport and exercise science research. <https://doi.org/10.1080/0264041420201776002> [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 May 13];38(17):1933–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02640414.2020.1776002>
 88. Bunn A, Korpela M. R: A language and environment for statistical computing. 2013 [cited 2023 May 13]; Available from: <https://cran.microsoft.com/snapshot/2014-09-08/web/packages/dplR/vignettes/xdate-dplR.pdf>
 89. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* Second Edition.
 90. Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience* 2009 10:2 [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Jul 9];10(2):141–52. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn2538>
 91. Badre D, Nee DE. Frontal Cortex and the Hierarchical Control of Behavior. *Trends Cogn Sci*. 2018 Feb 1;22(2):170–88.
 92. Zilverstand A, Huang AS, Alia-Klein N, Goldstein RZ. Review Neuroimaging Impaired Response Inhibition and Salience Attribution in Human Drug Addiction: A Systematic Review. [cited 2023 Jul 9]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048>
 93. Ceceli AO, Bradberry CW, Goldstein RZ. The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2021 47:1 [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2023 Jul 9];47(1):276–91. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-021-01153-9>
 94. Chami R, Cardi V, Lautarescu A, Mallorquí-Bagué N, McLoughlin G. Neural responses to food stimuli among individuals with eating and weight disorders: a systematic review of event-related potentials. <https://doi.org/10.1080/0954026120191622515> [Internet]. 2019 May 19 [cited 2023 Jul 9];31(4):318–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09540261.2019.1622515>
 95. Treasure J, Leslie M, Chami R, Fernando Fernández-Aranda J. Are trans diagnostic models of eating disorders fit for purpose? A consideration of the evidence for food addiction. 2018;
 96. Duriez P, Bou Khalil R, Chamoun Y, Maatoug R, Strumila R, Seneque M, et al. Brain Stimulation in Eating Disorders: State of the Art and Future Perspectives. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2021 Jun 12];9(8):2358. Available from: www.mdpi.com/journal/jcm
 97. Claudino AM, Van den Eynde F, Stahl D, Dew T, Andiappan M, Kalthoff J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med*. 2011 Jun 7;41(6).
 98. Hausmann A, Mangweth B, Walpoth M, Hoertnagel C, Kramer-Reinstadler K, Rupp C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a

- depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004 Sep;7(3).
99. Sutoh C, Koga Y, Kimura H, Kanahara N, Numata N, Hirano Y, et al. tudy00000000000000000000. *European Eating Disorders Review*. 2016 Jan;24(1).
100. Baczynski T, de Aquino Chaim C, Nazar B, Carta M, Arias-Carrion O, Silva A, et al. High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report. *CNS Neurol Disord Drug Targets* [Internet]. 2014;1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606720>
101. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, Ferrari M, Quaresima V, Stoeckel LE, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. Vol. 8, *NeuroImage: Clinical*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1–31.
102. Gouveia FV, Silk E, Davidson B, Pople CB, Abrahao A, Hamilton J, et al. A systematic review on neuromodulation therapies for reducing body weight in patients with obesity. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jul 8];22(10):e13309. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/obr.13309>
103. Masheb RM, Dorflinger LM, Rolls BJ, Mitchell DC, Grilo CM. Binge abstinence is associated with reduced energy intake after treatment in patients with binge eating disorder and obesity. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jun 9];24(12):2491–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797154/>
104. Peng Z, Zhou C, Xue S, Bai J, Yu S, Li X, et al. Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression •REVIEW•. *Shanghai Arch Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 16];30(2):84–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217047>
105. Johnson K a., Baig M, Ramsey D, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, et al. Prefrontal rTMS for treating depression: Location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimul* [Internet]. 2013;6(2):108–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2012.02.003>
106. Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2010 Mar;40(1).
107. Zis P, Shafique F, Hadjivassiliou M, Blackburn D, Venneri A, Iliodromiti S, et al. Safety, Tolerability, and Nocebo Phenomena During Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jun 11];23(3):291–300. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ner.12946>
108. Caulfield KA, Fleischmann HH, George MS, McTeague LM. A transdiagnostic review of safety, efficacy, and parameter space in accelerated transcranial magnetic stimulation. *J Psychiatr Res*. 2022 Aug 1;152:384–96.
109. Fitzsimmons SMDD, Oostra E, Postma TS, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation–Induced Neuroplasticity and the Treatment of Psychiatric Disorders: State of the Evidence and Future Opportunities. *Biol Psychiatry*. 2024 Mar 15;95(6):592–600.

8. APÊNDICES

Apêndice 1. Artigo 1

Maranhão et al. *BMC Psychiatry* (2015) 15:194
DOI 10.1186/s12888-015-0569-8



STUDY PROTOCOL

Open Access



The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in obese females with binge eating disorder: a protocol for a double-blinded, randomized, sham-controlled trial

Mara Fernandes Maranhão¹ , Nara Mendes Estella¹, Maria Elisa Gisbert Cury¹, Veruska Lastoria Amigo¹, Clarissa Mollinero Picasso¹, Arthur Berberian², Iain Campbell³, Ulrike Schmidt³ and Angélica Medeiros Claudino^{1*}

Abstract

Background: Binge eating disorder is a new category in DSM-5 and highly associated with higher body mass index. The neural mechanisms that underlie binge eating are of great interest in order to improve treatment interventions. Brain mechanisms underlying drug and food craving are suggested to be similar: for example, both are reported to be associated with increased neural activity in the orbitofrontal and anterior cingulate cortex, and a diminished regulatory influence from lateral prefrontal circuits. Several studies have begun to assess the potential benefits of brain stimulation in reducing craving and addictive behaviors. Data from a study of a one-off session of transcranial magnetic stimulation in healthy women identified as strong cravers and of individuals with bulimic-type eating disorders, reported a reduction in food craving and binge eating episodes. This provides support for a more extensive investigation of the potential therapeutic benefits of transcranial magnetic stimulation. Lastly, brain imaging studies and a dimensional approach, will improve understanding of the neural correlates of the disorders and of the mode of action of transcranial magnetic stimulation.

Methods/Design: Sixty eligible obese females, with binge eating disorder, will be randomly allocated to receive 20 sessions of transcranial magnetic stimulation intervention ($n = 30$) or the sham transcranial magnetic stimulation intervention ($n = 30$) scattered 3 days/week. Thirty eligible controls will complete the baseline assessment. The primary outcome (number of binge eating episodes) will be assessed at each treatment sessions, and 8 weeks after intervention completion (follow-up). It is hypothesized that mean weekly binge-eating episodes will be reduced in the intervention group, compared to the sham group, and that the effect will be maintained at follow-up.

Discussion: Despite the severity associated with Binge Eating Disorder, there are limited treatment options. This study is an important step in the development of more effective treatments. Importantly, the study is the first to investigating binge eating disorder using a dimensional approach, by looking at the different aspects of the disorder, such as behavioral factors, biological factors, brain circuits and chemistry.

Trial registration: Clinical Trials NCT02180984. Registered in July 2014.

Keywords: Binge eating disorder, Transcranial magnetic stimulation, Neuroimaging, Hormones, Eating disorders, Obesity, Control inhibition, Eating disorders

* Correspondence: aclaudino@unifesp.br

¹Eating Disorder Unit, Psychiatry Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), R. Borges Lagoa, 570, 7th floor, CEP 04038-020, São Paulo, SP, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Maranhão et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Introduction

Binge Eating Disorder (BED) is characterized by recurrent episodes of excessive food consumption with experienced loss of control over eating and marked distress, which are not regularly followed by inappropriate compensatory behaviors [1]. Originally, BED was introduced in the 4th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV) as a subcategory of Eating Disorder not Otherwise Specified (EDNOS) [2], but is now a separate diagnostic entity. The DSM-5 diagnostic criterion for BED includes significant changes. The minimum average frequency of binge eating (BE) has been reduced from at least twice/week for six months to at least once/week for three months.

BED is a clinically significant disorder affecting a broader range of individuals than anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN) [3]. The lifetime prevalence of BED is higher in overweight and obese population [4], with numbers as high as 51 % of individuals seeking help in weight loss programs in Latin America [5]. In addition, BED is a long-term disorder, with a mean lifetime duration of 14.4 years [6] and, lastly, it is associated with significant impairment in quality of life, i.e. (both physical and mental health) [4, 7].

Despite the emotional and physiological consequences of BED, effective treatment associated with a long-term impact on weight is limited. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) is currently the treatment of choice: it is reported to result in a 60 % long-term (one year) reduction in BE [8, 9]. However, with respect to weight loss, the impact of psychological interventions for BED is limited [10]. Similarly, despite reducing the frequency of BE, drug treatments are associated with little effect on weight, (with few exceptions such as sibutramine and topiramate [10–12]). Unfortunately, these medications are associated with safety restrictions: sibutramine has been withdrawn from the market in many countries, and topiramate has been associated with low tolerability [13]. Importantly, the paucity of information on the pathophysiological mechanisms underlying BED, is limiting further advances in treatment.

It is clear that, there is a need for a broader investigation of the mechanisms that are involved in the genesis and maintenance of BED, e.g. of the neurobiological processes underpinning bulimic behaviors and weight regulation. This type of exploration is in accordance with the US National Institute of Mental Health (NIMH) and the Research Domain Criteria (RDoC), which is a new research approach scientists are being encouraged to adopt it. In essence, the RDoC is a dimensional research approach that investigates mental disorders by looking at different aspects, such as behavioral factors, biological factors, brain circuits and chemistry [14]. The current project was based on the RDoC approach and guidelines;

hence, different units of analysis and aspects of BED will be investigated.

Psychoneuroendocrinological and immunological aspects of BED and obesity: food craving, stress, hormones and their association with control inhibition and compulsive eating

There is increasing interest in the conceptualization of disordered eating as a food addiction. This is substantially based on the fact that that addictions and bulimic type ED share phenomenological characteristics such as escalating frequency of the behavior, increased salience of food/drug stimuli, ambivalence towards treatment and frequent relapse [15, 16]. In terms of brain mechanisms, individuals who are drug addicts and obese (with and without BED), are reported to have decreased DA D2 receptor density in the striatal regions [17–19]: this may reduce the sensitivity to natural rewards and enhance impulsivity [20]. It has been hypothesized that impulsivity results from failures of response inhibition or ‘top down’ cognitive control involved in the activity of the prefrontal cortex (PFC), specifically the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Individuals with effective dietary self-control have increased activity in the left DLPFC when making decisions about food ingestions [21], suggesting that the DLPFC may be important for regulatory control over food consumption.

Abnormalities in the food reward system and BE may be associated with emotional and physiological stress. Cortisol, the primary effector of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, may mediate stress-induced eating and play a role in disordered eating [22]. Stress is not only associated with disruption of the HPA axis, but may also sensitize pro-inflammatory responses known to take part in the pathogenesis of several ill-health conditions, including psychiatric disorders and obesity. For instance, the adipose tissue is part of the endocrine and innate immune systems [23]. During the fat storage process, adipose tissue produces inflammatory cytokines, such as C-reactive protein, TNF-alpha and IL-6. Importantly, adiponectin synthesis is reduced in obese individuals [24], and the mechanism that trigger the peripheral inflammation has a cascade effect in the hypothalamus [25], leading to the dysregulation in the physiological responses that maintains the sensitivity to insulin, leptin, ghrelin and peptide tyrosine tyrosine (PYY). Furthermore, stress and inflammation have been implicated in the disruption of synaptic signaling and integrity, a process mediated in part through the inhibition of neurotrophins’ function, in which BDNF is the most extensively characterized [26]. Beyond its importance in neural development and synaptic plasticity, there is evidence [27] indicating that BDNF is also essential for weight control and is involved in both homeostatic and non-homeostatic eating. In animal models [28], BDNF has anorexigenic effects in the hypothalamus.

Background

Introduction

Binge Eating Disorder (BED) is characterized by recurrent episodes of excessive food consumption with experienced loss of control over eating and marked distress, which are not regularly followed by inappropriate compensatory behaviors [1]. Originally, BED was introduced in the 4th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV) as a subcategory of Eating Disorder not Otherwise Specified (EDNOS) [2], but is now a separate diagnostic entity. The DSM-5 diagnostic criterion for BED includes significant changes. The minimum average frequency of binge eating (BE) has been reduced from at least twice/week for six months to at least once/week for three months.

BED is a clinically significant disorder affecting a broader range of individuals than anorexia nervosa (AN) and bulimia nervosa (BN) [3]. The lifetime prevalence of BED is higher in overweight and obese population [4], with numbers as high as 51 % of individuals seeking help in weight loss programs in Latin America [5]. In addition, BED is a long-term disorder, with a mean lifetime duration of 14.4 years [6] and, lastly, it is associated with significant impairment in quality of life, i.e. (both physical and mental health) [4, 7].

Despite the emotional and physiological consequences of BED, effective treatment associated with a long-term impact on weight is limited. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) is currently the treatment of choice: it is reported to result in a 60 % long-term (one year) reduction in BE [8, 9]. However, with respect to weight loss, the impact of psychological interventions for BED is limited [10]. Similarly, despite reducing the frequency of BE, drug treatments are associated with little effect on weight, (with few exceptions such as sibutramine and topiramate [10–12]). Unfortunately, these medications are associated with safety restrictions: sibutramine has been withdrawn from the market in many countries, and topiramate has been associated with low tolerability [13]. Importantly, the paucity of information on the pathophysiological mechanisms underlying BED, is limiting further advances in treatment.

It is clear that, there is a need for a broader investigation of the mechanisms that are involved in the genesis and maintenance of BED, e.g. of the neurobiological processes underpinning bulimic behaviors and weight regulation. This type of exploration is in accordance with the US National Institute of Mental Health (NIMH) and the Research Domain Criteria (RDoC), which is a new research approach scientists are being encouraged to adopt it. In essence, the RDoC is a dimensional research approach that investigates mental disorders by looking at different aspects, such as behavioral factors, biological factors, brain circuits and chemistry [14]. The current project was based on the RDoC approach and guidelines;

hence, different units of analysis and aspects of BED will be investigated.

Psychoneuroendocrinological and immunological aspects of BED and obesity: food craving, stress, hormones and their association with control inhibition and compulsive eating

There is increasing interest in the conceptualization of disordered eating as a food addiction. This is substantially based on the fact that that addictions and bulimic type ED share phenomenological characteristics such as escalating frequency of the behavior, increased salience of food/drug stimuli, ambivalence towards treatment and frequent relapse [15, 16]. In terms of brain mechanisms, individuals who are drug addicts and obese (with and without BED), are reported to have decreased DA D2 receptor density in the striatal regions [17–19]: this may reduce the sensitivity to natural rewards and enhance impulsivity [20]. It has been hypothesized that impulsivity results from failures of response inhibition or ‘top down’ cognitive control involved in the activity of the prefrontal cortex (PFC), specifically the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Individuals with effective dietary self-control have increased activity in the left DLPFC when making decisions about food ingestions [21], suggesting that the DLPFC may be important for regulatory control over food consumption.

Abnormalities in the food reward system and BE may be associated with emotional and physiological stress. Cortisol, the primary effector of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, may mediate stress-induced eating and play a role in disordered eating [22]. Stress is not only associated with disruption of the HPA axis, but may also sensitize pro-inflammatory responses known to take part in the pathogenesis of several ill-health conditions, including psychiatric disorders and obesity. For instance, the adipose tissue is part of the endocrine and innate immune systems [23]. During the fat storage process, adipose tissue produces inflammatory cytokines, such as C-reactive protein, TNF-alpha and IL-6. Importantly, adiponectin synthesis is reduced in obese individuals [24], and the mechanism that trigger the peripheral inflammation has a cascade effect in the hypothalamus [25], leading to the dysregulation in the physiological responses that maintains the sensitivity to insulin, leptin, ghrelin and peptide tyrosine tyrosine (PYY). Furthermore, stress and inflammation have been implicated in the disruption of synaptic signaling and integrity, a process mediated in part through the inhibition of neurotrophins’ function, in which BDNF is the most extensively characterized [26]. Beyond its importance in neural development and synaptic plasticity, there is evidence [27] indicating that BDNF is also essential for weight control and is involved in both homeostatic and non-homeostatic eating. In animal models [28], BDNF has anorexigenic effects in the hypothalamus.

disorder. In this population, rTMS seems to reduce HPA axis activity. The effects of rTMS on the stress response in patients with bulimic-type ED have also been investigated in a double-blinded randomized sham-controlled trial study [47]: twenty-two female participants received a one-off session of high-frequency rTMS delivered to the left DLPFC, and salivary cortisol levels were assessed at four time points throughout the 90-min trial. Results showed that salivary cortisol concentrations of individuals receiving real rTMS were significantly lower compared to the individuals receiving sham rTMS.

Based on previous findings, rTMS is an important research tool to investigate the neurobiology of craving and BE. Thus, the current randomized controlled trial was developed to investigate the effects of rTMS on food craving and BE behavior, but secondary aims include the study of its effects on ED-related psychopathology (including depression, anxiety and stress symptoms), anthropometric measures, cognition, brain structure and function, hormones and inflammatory biomarkers. In addition, tolerability and safety of rTMS will be examined.

The study will provide the opportunity to enhance the knowledge on etiological similarities between addictions and bulimic disorders. It will also enable the investigation of the interplay of neurobiological mechanisms that are potentially involved in the pathogenesis of BED, and which might be vulnerable to the effects of rTMS.

Hypothesis

Primary hypothesis:

The rTMS intervention will lead to the reduction of BE frequency and food craving.

The secondary hypotheses

- a) rTMS will promote a reduction in ED psychopathology (BES, TEF-Q, LOCES, BSQ,) and associated psychopathology (DASS-21, UPPS), a reduction of anthropometric measures (BMI, hip-waist circumference ratio) and an improvement in neurocognitive performance (Stroop test, executive functioning battery, particularly the CPT-IP).
- b) Following rTMS, plasma leptin and estrogen will be decreased along with cortisol levels and proinflammatory biomarkers (PCR, TNF-alpha, IL-6, IL-10) and that there will be an increase in plasma levels of ghrelin (in participants with >20 % of weight reduction), in levels of PYY and BNDE, as well as other anti-inflammatory biomarkers (adiponectin and IL-2).
- c) Participants will show that better inhibitory responses and greater activation in response inhibition regions (e.g. the DLPFC).
- d) There will be no differences between groups in prevalence of adverse events and dropout rates.
- e) Effects will be maintained at 8-weeks follow-up.

Methods

Overview and study design

This is a two-arm, double-blinded, randomized controlled trial (RCT). Sixty obese patients diagnosed with BED will be assigned to either: 1) a 20-session treatment protocol of real rTMS, or 2) a 20-session treatment protocol of sham rTMS. Participants will be evaluated for outcome measures before and after the intervention, with a follow up visit 8 weeks after the end of treatment. In addition, a control group comprising 30 female individuals with no lifetime diagnosis of ED (15 obese individuals without a diagnosis of BED and 15 normal weight healthy individuals) will be recruited and enrolled for baseline comparison (biomarkers, neuropsychological and neuroimaging evaluation). The trial design and study flow are shown graphically in Figs. 1 and 2, in line with the SPIRIT 2013 Statement [56].

Participants

The study will be conducted at a specialized outpatient program for eating disorders (ED) of the Federal University of São Paulo (UNIFESP), Brazil. Participants will be females seeking treatment for their ED or referred by their clinical care providers. Recruitment will also include individuals attending online advertisement, study flyers, and newsletters.

All participants will be informed about the study and asked to sign the informed consent term before any procedure is conducted. Study intervention will be completed in approximately 7 weeks.

Enrollment

Inclusion criteria for randomization

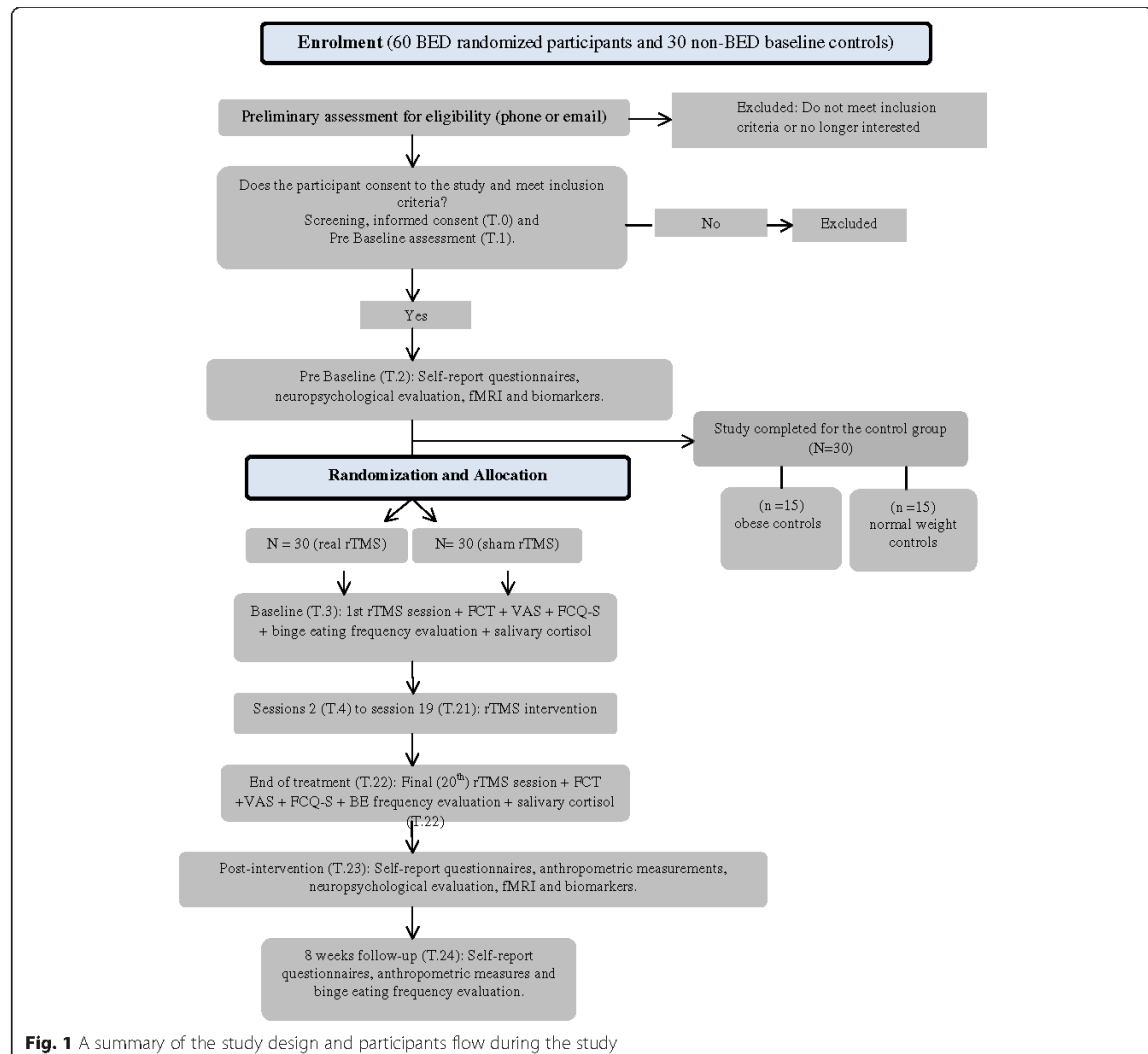
Participants are eligible for randomization if they fulfill the following inclusion criteria:

1. Meet DSM-5 criteria for BED.
2. Age between 18 to 55 years old.
3. Right-handed and able to write, read, and understand all elements of the study.
4. Females.
5. BMI ≥ 35 kg/m² and body weight ≤ 150 kg.
6. Laboratory blood tests (fasting glucose, fasting glucose/insulin ratio, complete blood count, TSH and T4) within normal range at study enrollment. In order to exclude participants with diabetes, fasting glucose levels under 126 mg/dl will be accepted.

Inclusion criteria for controls

Control participants are eligible if:

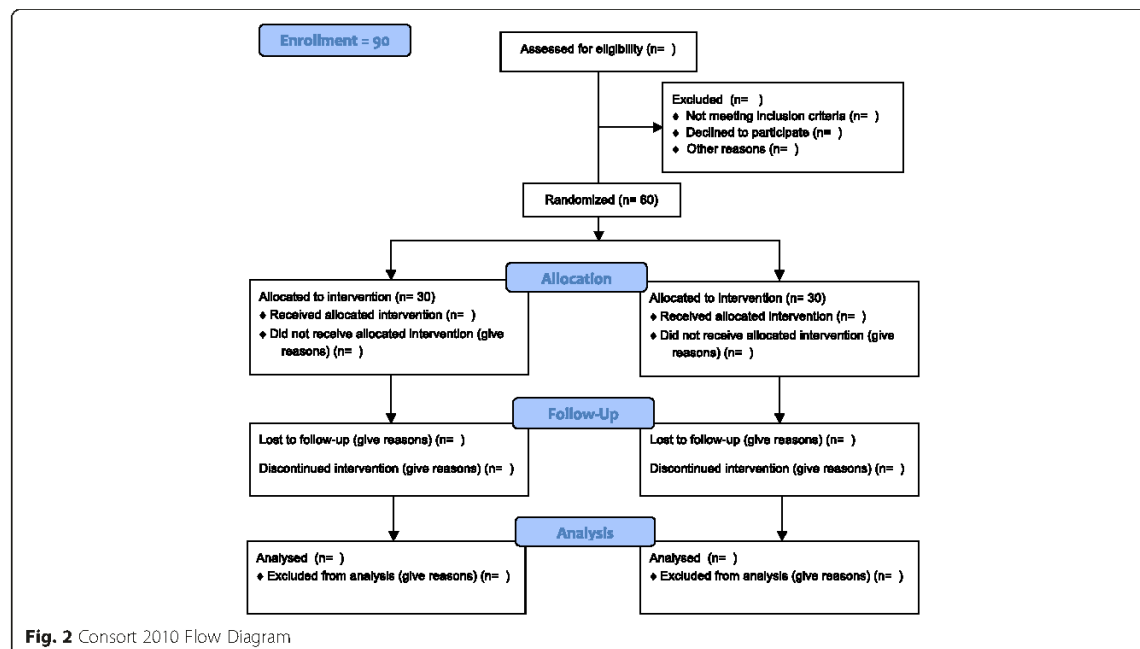
1. BMI between 19 and 24.99 kg/m² for normal weight controls and BMI ≥ 35 kg/m² (and less than 150 kg) for obese controls.



2. Normal menstrual cycle (every 21–35 days) for the past 6 months.
3. Age between 18 to 55 years old.
4. Right-handed and able to write, read, and understand all elements of the study.
5. Females.
6. Laboratory blood tests (fasting glucose, fasting glucose/insulin ratio, complete blood count, TSH and T4) within normal range at study enrollment.

Exclusion criteria

1. History of head or eye injury or epilepsy.
2. Body metallic implants, pacemaker, claustrophobia and any other contraindication to fMRI or rTMS.
3. Current use of psychotropic drugs (except for antidepressants on a stable dose for at least one month).
4. Current use of any anti-obesity drug (e.g. sibutramine, orlistat) and medications that are known to reduce weight, such as Liraglutide and Topiramate (three months washout period for any medication).
5. Pregnant or breastfeeding.
6. Diabetes Mellitus diagnosis.
7. Major psychiatric disorder requiring immediate treatment (e.g. Schizophrenia, Bipolar Disorder).
8. Substance dependence (smokers of less than 5 cigarettes/day will be included).
9. Individuals currently receiving any psychological therapy for ED.



10. Cushing's and Turner's syndrome.

*Control participants will be excluded if they meet psychiatric disorder criteria based on the MINI International Neuropsychiatric Interview 7.0 [57].

Withdrawal criteria

Participants will be withdrawn from the study if they: i) become pregnant; ii) experience any adverse event which the study investigator specifies as an indicator that it is no longer safe for the individual to participate; iii) initiate the use of any medication described as an exclusion criteria; iv) develop psychotic or manic symptoms, or v) failure to complete three consecutive rTMS sessions.

Intervention

Following assessment, participants eligible for the study will undergo a preliminary fMRI, followed by 20 sessions of neuronavigated rTMS, one session per day, 3 days/week over approximately 7 weeks. Focal rTMS will be performed using a Neurosoft device and a 'figure of eight' coil. Brainscience Neuronavigation will be used to guide the placement of the coil to the target PFC region using a template MRI for all participants. The coil will be placed at a 45° angle to the mid-sagittal line to induce a posterior to anterior current in the underlying neural tissue. For the real treatment condition, stimulation will target the left DLPFC at 110 % of the resting motor threshold. Each session of 10 Hz stimulation will apply 1000 pulses to the left hemisphere, with a duty cycle of

5 s on and 55 s off, for a total stimulation time of 20 min. Sham rTMS treatment will be administered with the same TMS methodology used for real intervention, except for the fact that in the sham condition there is no actual magnetic stimulation. In order to mimic the cutaneous sensation and muscle twitching of rTMS without stimulating the brain, focal electrical stimulation will be used as a sham rTMS condition. To ensure treatment adherence, if rTMS sessions are missed, replacement sessions will be scheduled within a week.

Measures

Additional file 1: Table S1 describes the study measures and timeframe in details.

Diagnosis and eligibility measures

Anthropometric measures Height and weight will be measured in triplicate using a stadiometer and a scale. Participants will be backwards and in a hospital gown. Hip-waist circumference and ratio will be measured in triplicate also.

Laboratory blood examination Fasting blood samples will be obtained for a complete blood count, fasting glucose levels, fasting glucose/insulin ratio, TSH, and free thyroxine (T4). A urine pregnancy test will be collected if pregnant condition is possible (women in fertile age and not using a reliable contraceptive method).

Diagnostic interviews Psychiatric diagnosis will be assessed with The Structured Clinical Interview (MINI 7.0). The interview comprises modules representing different groups of psychiatric disorders. In order to confirm BED diagnosis (DSM-5) and collect further information on ED psychopathology, The Eating Disorder Examination (EDE 17.0D) will also be applied. The EDE is a semi-structured diagnostic interview and the gold-standard instrument used in the diagnosis of eating disorders [58]. It has four subscales of symptoms severity (shape, weight and eating concern and dietary restraint) and a global score. In addition the number of binge eating episodes and days during the past month (or 28 days) is carefully assessed during the interview. Trained professionals will be conducting these interviews.

TMS/fMRI safety questionnaires These questionnaires will be administered in order to rule out potential contraindications to TMS intervention and/or fMRI exams, such as, history of epilepsy, metal implanted devices, brain or eye injury, pregnancy, stroke, etc.).

Clinical measures Medication use and menstrual status will be assessed based on a questionnaire developed by the authors.

Primary outcome measures

The primary outcomes of this study are: (1) the change in the number of BE episodes before and after study treatment (number of BE episodes at baseline subtracted from the number of BE episodes at the end of treatment), as measured by participants recording of binge episodes in the food diary during the previous 15 days to the baseline visit (first rTMS session, T.3) to the end of treatment visit (T.23); (2) the change in “urge to eat” (craving) as measured in a 10 cm VAS (from T3 to T22).

Secondary outcome measures

Self report measures

1. A short and modified version (comprising 8 items) of the Food Craving Questionnaire-Trait (FCQ-T) [59]. The FCQ-T was translated and adapted to Brazilian Portuguese (publication in progress). This instrument investigates various aspects of food cravings across different time periods and situations.
2. Binge Eating Scale (BES) [60]. BE severity will be examined using the BES, which is composed of 16 items and has been translated and validated to Portuguese Change in the total mean score from the baseline visit (T.3) to the end-of treatment evaluation (T.23) and 8-week follow up (T.24) will be compared between the two randomized groups.
3. Three Eating Factor Questionnaire (TEF-Q) [61]. The reduced 21 item version (TEFQ-R21) [62], which has been translated and adapted to Brazilian Portuguese [63] will be used. Overall, the questionnaire evaluates the following aspects: eating cognitive restraint, emotional eating and control over eating.
4. The Loss of Control over Eating Scale (LOCES) [64] is an instrument developed to investigate aspects associated with the loss of control over eating. The scale has been translated and validated to Brazilian Portuguese (publication in progress).
5. UPPS Impulsive Behavior Scale [65] was originally developed with five factors and later reduced to four factors and 45-items [66]. These factors were divided as: a) urgency, tendency to experience strong impulses, b) lack of premeditation, tendency not to think about the consequences of an act before engaging in it, c) lack of perseverance, lack of the ability to stay focused on a task that can be boring or difficult, and d) sensation seeking, tendency to search for activities that are exciting, and openness to try new experiences. The scale is also available in Brazilian Portuguese [67].
6. Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21) is a 21-item self-report scale [68] developed to measure the negative emotional states of depression, anxiety and stress during the past week. Each item is rated using a 4-point severity/frequency scale according to the corresponding statement. DASS-21 is available in Brazilian Portuguese [69].
7. Food diary. Participants will be instructed to register complete food intake in a food diary for seven consecutive days before the T.3, T.23 and T.24 visits, and to record BE episodes for 15 consecutive days before the same time points (T.3, T.23 and T.24).
8. Body Shape Questionnaire (BSQ-34). The questionnaire has been validated in patients with eating disorders and includes assessments of body image. The questions related to body shape perception and range from 1 to 6. Higher scores on these scales indicate greater psychopathology. The questionnaire has been translated and validated to Brazilian Portuguese [70].
9. The 12-item Short Form Health Survey (SF-12). This questionnaire measures health-related quality of life, subdivided in two scales – Physical Health Component Summary scales (PCS) and Mental Health Component Summary scales (MCS) [71]. It has been translated into Brazilian Portuguese [72].

Anthropometric measures will be completed as previously described.

Biomarkers Blood serum levels of reactive-C protein, BDNF, adiponectin, TNF-Alpha, IL-6, IL-10, leptin, ghrelin,

PYY₃₋₃₆, estradiol and progesterone will be measured in order to analyze changes in inflammatory response, hormones and neurotrophic factors.

Cognitive evaluation The evaluation will include seven cognitive tests investigating executive functions such as, working memory, control inhibition and decision-making, as described in details in Additional file 2: Table S2.

Neuroimaging Neuroimaging scans will be performed on a 3 T Magnetom Trio Tim System (Siemens, Germany) scanner. Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans will be acquired for the whole brain structure (T1-weighted, 1 mm resolution). Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) scans for resting state (no task) will be acquired to investigate functional connectivity. T2-weighted echo-planar images (EPI) depicting blood oxygen level dependent (BOLD) contrast will be acquired during the Stroop Word Color Task (SWCT). The SWCT is widely used as an index of attention and executive control [73]. The task requires the ability to actively inhibit a learned response in favor of a more voluntary (and difficult) response. A SWCT block-design of three conditions (control/congruent, neutral and incongruent) will be used during the fMRI. Neuroimaging allows for a deeper understanding of brain structures, patterns and activation. The fMRI exam and the SWCT will be used as tools to investigate brain areas involved in automatic inhibitory responses during the SWCT. Further, the SWCT allows the investigation of differences in activation patterns and connectivity in the PFC during the task [74].

Food Challenge Task (FCT): The task was used and described in previous studies [47]. The FCT requires participants to watch a film clip (2 min.) followed by exposure of food (10 min.), in order to stimulate craving. The current study will only use the film clip to stimulate craving; there will be no food exposure. Participants will also complete the Visual Analogue Scale (VAS) of “urge to eat”, “hunger”, “tension” and “mood” and a short and modified version (comprising 5 items) of the Food Craving Questionnaire-State (FCQ-S) [59], which was translated to Brazilian Portuguese and is in the process of validation. The FCQ-S investigates aspects of food craving in real time. In addition, salivary cortisol samples will be collected along with the FCT to examine potential impact of stress (exposure to food cues).

rTMS tolerability and safety Participants will be provided with a monitoring record and instructed to record any experience of adverse events during the rTMS treatment. The monitoring record will be reviewed before each rTMS session. Tolerability will be based on the number of adverse events reported (grouped per side effect type) and number of dropouts due to adverse events

or other reasons. Safety will be measured based on the occurrence of serious adverse events, such as seizures (reported as rare in rTMS studies).

Sample size and statistical analysis

To detect the change in craving and BE frequency before and after treatment intervention, the following parameters were used to estimate sample size: effect size $f = 0.31$ (supposed to be small), alpha error probability = 0.05, power = $(1 - \beta \text{ error probability}) = 0.8$, number of groups = 2, number of measurements through the follow-up = 3 and correlation among repeated measurements = 0.5.

Statistical Inferences: Two different types of analyses will be used to evaluate the effectiveness of the rTMS. The first (and standard) method is intention-to-treat (ITT) that assumes that every patient allocated to be intervention actually received it [75]. The other paradigm, CACE estimation method [76, 77] will take into account the compliance status (patient's adherence to the rTMS). The compliance status is defined here as at least one of 20 session of rTMS; CACE estimation, therefore, provides a realistic effect under non-adherence phenomenon being estimated based on the structural equation modeling. Underlying both paradigms, it will be used growth modeling, which examines the development of individuals on one more outcome variables over the time. In growth modeling (on contrary of repeated ANOVAS), random effects are used to capture individual differences in development. The corrected significance level (Bonferroni) to be adopted due to 32 outcomes will be 0,0015. Such procedure will be carried to avoid false discovered rate due to multiple comparisons. All the statistical inference will be done via Mplus 7.0. In addition, careful fMRI image acquisition and processing will be completed and analyzed taking into consideration the limitations of fMRI studies.

Randomization

A simple randomization will be conducted with a 1:1 allocation. A randomization sequence list will be created using the website www.random.org, which offers true random numbers; such randomness comes from atmospheric noise, which for many purposes is better than the pseudo-random number algorithms typically used in computer program. Participants will be randomly assigned following simple randomization sequence to one of the two treatments. Group 1 for active rTMS and group 2 for sham rTMS. Patient allocation will be blinded to all participants and study staff, in exception to the professionals providing the rTMS treatment and one doctorate student, responsible for allocation concealment. The allocation sequence will be concealed and sequentially numbered in dark, sealed and stapled envelopes and locked in a key protected cabinet file. Allocation implementation will occur pre-intervention and between the T.2 and T.3 visits.

Ethical review and trial registration

The protocol has been reviewed and approved by Research Ethics Committee UNIFESP/EPM in São Paulo, Brazil (registration number: 26164614.7.0000.5505). It is registered in www.clinicaltrials.gov (trial ID: NCT02180984).

Discussion

A major criticism of descriptive approaches to psychiatric nosology concerns the lack of agreement between current diagnostic categories and findings from neuroscience research. The current descriptive diagnostic system might not comprise true phenotypes, as most genetic findings and neural circuit maps appear either to link to several different currently described psychiatric disorders or to different subgroups within syndromes. In response, efforts to incorporate neurobiological-salient dimensions into the classification of psychiatric disorders have received increasing emphasis in recent years. The Research Domain Criteria (RDoC) initiative is an example of this new perspective. The RDoC was conceived as a dimensional research approach, which views mental disorders as brain disorders [14], and investigates mental disorders by looking at different aspects, such as behavioral and biological factors, brain circuits and chemistry.

The current proposal is to use rTMS as a research tool to advance in the understanding of the different aspects altered in BED within the RDoC framework. Thus, the aim of this study is to extend the investigation of the effects of rTMS on craving and ED psychopathology to the exam of patterns of comorbidity, neurobiological and neuropsychological underpinnings, and of potential biomarkers. Functional approaches, such as the evaluation of resting state connectivity and task-induced activation, have great potential to identify targeted neurocognitive diagnostic markers and may indicate illness severity and prognosis with increased accuracy. This is the first randomized clinical trial to investigate the rTMS treatment effects in obese women with BED. Previous studies had limitations such as small sample sizes, absence of follow up data and lack of a dimensional approach. In response to the current shortcomings in knowledge of BED etiology and the limited treatments available, we hope to support innovation in the development of more targeted and effective evidence-based treatments.

Additional files

Additional file 1: Table S1. A summary of instruments and measures completed at each study time point. (PDF 75 kb)

Additional file 2: Table S2. Cognitive evaluation: A short description of cognitive tests used for evaluation. (PDF 52 kb)

Abbreviations

AN: Anorexia Nervosa; ANOVAS: Analysis of variances; BE: Binge eating; BED: Binge eating disorder; BDNF: Brain derived neurotrophic factor;

BN: Bulimia Nervosa; BES: Binge eating scale; BMI: Body mass index; CACE: Complier average causal effect; CBT: Cognitive Behavior Therapy; DLPFC: Dorsolateral pre-frontal cortex; DSM: Diagnostic Statistical Manual; ED: Eating Disorder; EDNOS: Eating disorder not otherwise specified; FCT: Food challenge Task; FCQ-S: Food craving questionnaire state; FCQ-T: Food craving questionnaire trait; fMRI: Functional Magnetic Resonance Image; HPA: Hypothalamic-pituitary-adrenal; Hz: Hertz; IFG: Inferior frontal gyrus; ITT: Intent to treat; LOCES: Loss of control over eating scale; PFC: Pre frontal cortex; PYY: Peptide tyrosine tyrosine; rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation; RCT: Randomized clinical trial; RDoC: Research Domain Criteria; TMS: Transcranial magnetic stimulation; VAS: Visual analogue scale; VMPFC: Ventromedial prefrontal cortex.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

MF, NME and AMC wrote the first draft of the paper and study protocol. MEGC, CMP and AB wrote the first draft of neurocognitive protocol. NME wrote the first draft of the neuroimaging protocol. MF wrote the TMS protocol. VL, IC, US and AMC all critically read the protocol, revised and wrote the methods/analysis. All authors participated in the design of this project and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This work is supported in part by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - MCT/CNPQ Universal 14/2014 grant (N° 448058/2014-6) and São Paulo Research Foundation - FAPESP (N° 2014/04258-5) Nara Mendes Estella, Mara Fernandes Maranhão and Maria Elisa Cury are all scholarship students from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES. The agencies are all based on peer-reviewed grant and scholarship approval.

Author details

¹Eating Disorder Unit, Psychiatry Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), R. Borges Lagoa, 570, 7th floor, CEP 04038-020, São Paulo, SP, Brazil. ²Laboratory Integrative Neuroscience (LINIC), Psychiatric Department, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), R. Pedro de Toledo, 669, 3rd floor, CEP 04039-032, São Paulo, SP, Brazil. ³Section of Eating Disorder, Institute of Psychiatry, King's College London, Denmark Hill, SE5 8AF, London, UK.

Received: 12 June 2015 Accepted: 16 July 2015

Published online: 12 August 2015

References

1. American Psychological Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Darby A, Hay P, Mond J, Quirk F, Buttner P, Kennedy L. The rising prevalence of comorbid obesity and eating disorder behaviors from 1995 to 2005. *Int J Eat Disord*. 2009;42(2):104-8.
4. Agh T, Kovacs G, Pawaskar M, Supina D, Inotai A, Vokó Z. Epidemiology, health-related quality of life and economic burden of binge eating disorder: a systematic literature review. *Eat Weight Disord*. 2015;20:1.
5. Palavras MA, Kaio GH, Mari Jde J, Claudino AM. A review of Latin American studies on binge eating disorder. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2011;33 Suppl 1:S81-108.
6. Pope Jr HG, Lalonde JK, Pindyck LJ, Walsh T, Bulik CM, Crow SJ, et al. Binge eating disorder: a stable syndrome. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2181-3.
7. Tirico PP, Stefano SC, Blay SL. Qualidade de vida e transtornos alimentares: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(3):431-49.
8. Wilson GT, Wilfley DE, Agras WS, Bryson SW. Psychological treatments of binge eating disorder. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(1):94-101.
9. Wilfley DE, Welch RR, Stein RI, Spurrell EB, Cohen LR, Saelens BE, et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy and group interpersonal psychotherapy for the treatment of overweight individuals with binge-eating disorder. *Archives of general psychiatry*. 2002;59(8):713-21.

10. Vocks S, Tuschien-Caffier B, Pietrowsky R, Rustenbach SJ, Kersting A, Herpertz S. Meta-analysis of the effectiveness of psychological and pharmacological treatments for binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2010;43(3):205–17.
11. Stefano SC, Bacaltchuk J, Blay SL, Appolinario JC. Antidepressants in short-term treatment of binge eating disorder: systematic review and meta-analysis. *Eat Behav*. 2008;9(2):129–36.
12. Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16(9):2024–38.
13. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12(5):e338–347.
14. Cuthbert BN, Insel TR. Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophr Bull*. 2010;36(6):1061–2.
15. Gearhardt AN, White MA, Potenza MN. Binge eating disorder and food addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4(3):201–7.
16. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Baler R. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;11:1–24.
17. Marcus MD, Wildes JE. Obesity: is it a mental disorder? *Int J Eat Disord*. 2009;42(8):739–53.
18. Fuhner D, Zysset S, Sturmvoll M. Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity* (Silver Spring). 2008;16(5):945–50.
19. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37–46.
20. Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):81–91.
21. Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*. 2009;324(5927):646–8.
22. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology*. 2008;57(3):95–115.
23. Illan-Gomez F, Gonzalez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor- α and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950–5.
24. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):12–8.
25. Wang X, Ge A, Cheng M, Guo F, Zhao M, Zhou X, et al. Increased hypothalamic inflammation associated with the susceptibility to obesity in rats exposed to high-fat diet. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:847246.
26. Walker AJ, Kim Y, Price JB, Kale RP, McGillivray JA, Berk M, et al. Stress, inflammation, and cellular vulnerability during early stages of affective disorders: biomarker strategies and opportunities for prevention and intervention. *Front Psychiatry*. 2014;5:34.
27. Rosas-Vargas H, Martinez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Arch Med Res*. 2011;42(6):482–94.
28. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1748–57.
29. Edler C, Lipson SF, Keel PK. Ovarian hormones and binge eating in bulimia nervosa. *Psychol Med*. 2007;37(1):131–41.
30. Misra M, Tsai P, Anderson EJ, Hubbard JL, Gallagher K, Soyka LA, et al. Nutrient intake in community-dwelling adolescent girls with anorexia nervosa and in healthy adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):698–706.
31. Misra M, Katzman DK, Estella NM, Eddy KT, Weigel T, Goldstein MA, et al. Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(8):e765–771.
32. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521–74.
33. Mobbs O, Iglesias K, Golay A, Van der Linden M. Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*. 2011;57(1):263–71.
34. Davis C, Patte K, Curtis C, Reid C. Immediate pleasures and future consequences. A neuropsychological study of binge eating and obesity. *Appetite*. 2010;54(1):208–13.
35. Svaldi J, Brand M, Tuschien-Caffier B. Decision-making impairments in women with binge eating disorder. *Appetite*. 2010;54(1):84–92.
36. Duchesne M, Mattos P, Appolinario JC, de Freitas SR, Coutinho G, Santos C, et al. Assessment of executive functions in obese individuals with binge eating disorder. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2010;32(4):381–8.
37. Galioto R, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, Cohen R, Paul R, et al. Cognitive function in morbidly obese individuals with and without binge eating disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2012;53(5):490–5.
38. Balodis IM, Molina ND, Kober H, Worhunsky PD, White MA, Rajita S, et al. Divergent neural substrates of inhibitory control in binge eating disorder relative to other manifestations of obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2013;21(2):367–77.
39. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary. Oxford, New York: Oxford University Press; 2006.
40. Tana MG, Montin E, Cerutti S, Bianchi AM. Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Computational intelligence and neuroscience* 2010;329213. doi: 10.1155/2010/329213.
41. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm*. 2010;117(1):105–22.
42. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2013;64:566–78.
43. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *Journal of affective disorders*. 2006;91(1):83–6.
44. Nyffeler T, Wurtz P, Pflugshaupt T, von Wartburg R, Luthi M, Hess CW, et al. One-Hertz transcranial magnetic stimulation over the frontal eye field induces lasting inhibition of saccade triggering. *Neuroreport*. 2006;17(3):273–5.
45. Uher R, Yoganathan D, Mogg A, Eranti SV, Treasure J, Campbell IC, et al. Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*. 2005;58(10):840–2.
46. Walpoth M, Hoertnagl C, Mangweth-Matzek B, Kemmler G, Hinterholz J, Conca A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychother Psychosom*. 2008;77(1):57–60.
47. Van den Eynde F, Claudino AM, Mogg A, Horrell L, Stahl D, Ribeiro W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(8):793–5.
48. Downar J, Sankar A, Jacobbe P, Woodside B, Colton P. Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: a case report. *Front Psychiatry*. 2012;3:30.
49. Baczynski TP, de Aquino Chaim CH, Nazar BP, Carta MG, Arias-Carrion O, Silva AC, et al. High-frequency rTMS to treat refractory binge eating disorder and comorbid depression: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(5):771–5.
50. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain stimulation*. 2010;3(4):187–99.
51. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimiento PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(12):1524–8.
52. Miniussi C, Ruzoli M. Transcranial stimulation and cognition. *Handbook of clinical neurology*. 2013;116:739–50.
53. Muller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(2):205–15.
54. Baeken C, De Raedt R, Leyman L, Schiettecatte J, Poppe K, Kaufman L, et al. The impact of one session of HF-rTMS on salivary cortisol in healthy female subjects. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4 Pt 2):586–90.
55. Evers S, Hengst K, Pecuch PW. The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *Journal of affective disorders*. 2001;66(1):83–8.
56. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200–7.

57. Sheehan D, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonara L, et al. Reliability and Validity of the M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): According to the SCID-P. *European Psychiatry*. 1997;12:232–41.
58. C.G. F. Cognitive Behavior Therapy and Eating Disorders. NY: Guilford Press; 2008.
59. Cepeda-Benito A, Gleaves DH, Williams TL, Erath SA. The development and validation of the state and trait food-cravings questionnaires. *Behavior Therapy*. 2000;31:151–73.
60. Freitas S, Lopes C, Coutinho W, Appolinario J. Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2001;23(4):215–20.
61. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71–83.
62. Cappelleri JC, Bushmakina AG, Gerber RA, Leidy NK, Sexton CC, Lowe MR, et al. Psychometric analysis of the three-factor eating questionnaire-R21: results from a large diverse sample of obese and non-obese participants. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(6):611–20.
63. Nattaci LC, Ferreira Junior M. The three factor eating questionnaire - R21: tradução para o português e aplicação em mulheres brasileiras. *Revista de Nutrição*. 2011;24(3):383–94.
64. Latner JD, Mond JM, Kelly MC, Haynes SN, Hay PJ. The loss of control over eating scale: development and psychometric evaluation. *Int J Eat Disord*. 2014;47(6):647–59.
65. Whiteside SP, Lynam DR. The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*. 2001;30(4):669–89.
66. Whiteside SP, Lynam DR, Miller JD, Reynolds SK. Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: a four-factor model of impulsivity. *European Journal of Personality*. 2005;19(7):559–74.
67. Nogueira CYS, Carvalho AM, Gauer G, Tavares N, Santos RMM, Ginani G, et al. Translation and adaptation of impulsive behavior scale (UPPS) to the Brazilian population. *Clinical Neuropsychiatry*. 2013;10(2):79–85.
68. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the depression anxiety stress scales. 2nd ed. Sydney: Psychology Foundation; 1995.
69. Vignola RC, Tucci AM. Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. *Journal of affective disorders*. 2014;155:104–9.
70. Di Pietro M, Silveira DX. Internal validity, dimensionality and performance of the Body Shape Questionnaire in a group of Brazilian college students. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(1):21–4.
71. Ware Jr J, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33.
72. Silveira MF, Almeida JC, Freire RS, Haikal DS, Martins AE. [Psychometric properties of the quality of life assessment instrument: 12-item health survey (SF-12)]. *Cien Saude Colet*. 2013;18(7):1923–31.
73. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychology*. 1935;18:643–62.
74. Hart SJ, Green SR, Casp M, Belger A. Emotional priming effects during Stroop task performance. *NeuroImage*. 2010;49(3):2662–70.
75. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7441):702–8.
76. Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables. *Journal of the American statistical Association*. 1996;91(434):444–55.
77. Jo B, Muthén B. New developments and techniques in structural equation modeling. In: Modeling of intervention effects with noncompliance: A latent variable approach for randomized trials. 2001. p. 57–87.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Apêndice 2. Artigo 2

Psychological Medicine

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: a double-blind randomized controlled trial.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PSM-D-23-01300
Full Title:	Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: a double-blind randomized controlled trial.
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Mara Fernandes Maranhão, M.D. UNIFESP: Universidade Federal de Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UNIFESP: Universidade Federal de Sao Paulo
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Mara Fernandes Maranhão, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Mara Fernandes Maranhão, M.D. Nara Estella Maria Elisa Gisbert Cury Iain Campbell Ulrike Schmidt Angelica Claudino
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Background: Binge-eating disorder (BED) is a highly prevalent disorder, characterized by distressing episodes of loss-of-control over-eating. BED shares clinical features and underlying brain mechanisms with addictions. Non-invasive brain stimulation techniques, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), directly alter brain activity and may provide an avenue for delivering precision treatments for disorders, such as BED. Methods: Sixty individuals were randomly allocated to receive 20 sessions of neuronavigated 10 Hz rTMS administered to the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) or sham treatment. Primary outcomes were the frequency of binge eating episodes (BEE) and the "urge to eat" (craving) evaluated at baseline and end-of-treatment (8 weeks post-randomization). Secondary outcomes included body mass index (BMI), hunger, general and specific eating disorders psychopathology. Follow-up analyses were conducted for most outcomes at 16 weeks post-randomization. Multilevel models were used to evaluate group, time, and group-by-time interactions for the association between rTMS exposure and outcomes. Results: Compared to the sham group, the real rTMS group showed a greater decrease in the number of BEE at the end of treatment (Estimated Mean (EM): 2.41 95% CI: 1.84 - 3.15 vs. EM: 1.45 95% CI: 1.05 - 1.99, $p = 0.02$), and at follow-up (EM: 3.79 95% CI: 3 - 4.78 vs. EM: 2.45 95% CI: 1.88 - 3.17, $p = 0.02$; group x time interaction analysis $p = 0.01$). No group differences were found for other comparisons. Conclusion: rTMS was associated with reduced BEE during and after treatment, suggesting this is a promising intervention.

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: a double-blind randomized controlled trial.

Mara F Maranhão, Nara M Stella, Maria Elisa G Cury, Ulrike Schmidt, Iain C Campbell and Angélica Claudino

Abstract

Background: Binge-eating disorder (BED) is a highly prevalent disorder, characterized by distressing episodes of loss-of-control over-eating. BED shares clinical features and underlying brain mechanisms with addictions. Non-invasive brain stimulation techniques, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), directly alter brain activity and may provide an avenue for delivering precision treatments for disorders, such as BED. **Methods:** Sixty individuals were randomly allocated to receive 20 sessions of neuronavigated 10 Hz rTMS administered to the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) or sham treatment. Primary outcomes were the frequency of binge eating episodes (BEE) and the “urge to eat” (craving) evaluated at baseline and end-of-treatment (8 weeks post-randomization). Secondary outcomes included body mass index (BMI), hunger, general and specific eating disorders psychopathology. Follow-up analyses were conducted for most outcomes at 16 weeks post-randomization. Multilevel models were used to evaluate group, time, and group-by-time interactions for the association between rTMS exposure and outcomes. **Results:** Compared to the sham group, the real rTMS group showed a greater decrease in the number of BEE at the end of treatment (Estimated Mean (EM): 2.41 95% CI: 1.84 - 3.15 vs. EM: 1.45 95% CI: 1.05 - 1.99, $p = 0.02$), and at follow-up (EM: 3.79 95% CI: 3 - 4.78 vs. EM: 2.45 95% CI: 1.88 - 3.17, $p = 0.02$; group x time interaction analysis $p = 0.01$). No group differences were found for other comparisons. **Conclusion:** rTMS was associated with reduced BEE during and after treatment, suggesting this is a promising intervention.

4522 words

Introduction

Binge Eating Disorder (BED), a highly prevalent eating disorder (ED) (Santomauro et al., 2021), was added as a diagnostic category to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5), and to the International Classification of Diseases, 11th edition (ICD-11) in the last decade (American Psychiatric Association, [APA] 2013; World Health Organization [WHO], 2018). BED has had a delayed public and media recognition as an ED (Saguy & Gruys, 2010), especially because the pathological behavioral elements of it are often secret; furthermore, DSM-5 criteria for BED do not include overvaluation of shape or weight (Coffino, Udo, & Grilo, 2019) (a required criterion for BN), contributing to its lesser-known status as a psychiatric condition. BED is characterized by the occurrence of highly distressing binge eating episodes at least once/week for three consecutive months. During these episodes, an abnormally large amount of food is consumed in a discrete period (~2 hours); this is accompanied by a sense of loss of control, and the absence of the compensatory behaviors

(e.g., purging) found in bulimia nervosa (BN) (APA, 2013). BED can be disabling due to its high comorbidity with mood and anxiety disorders (Singleton, Kenny, Hallett, & Carter, 2019), and with obesity and related complications, such as type 2 diabetes and metabolic syndrome (Giel et al., 2022; Mehler, Frank, & Mitchell, 2016). Data from the WHO World Mental Health Survey show that 30.7% of community-dwelling individuals with lifetime BED are overweight and 32.8% have BMIs in the obesity range (Aguiera et al., 2020; Kessler, Hutson, Herman, & Potenza, 2016).

Phenomenological similarities to, and high comorbidity with, substance use disorders (SUD) suggest that BE-spectrum disorders share some underlying neurobiological and psychological etiology with addictions (Balodis, Grilo, & Potenza, 2015). These include alterations in “top-down” cognitive-control (Balodis et al., 2015; Giel et al., 2022) and “bottom-up” reward-processing (Mestre-Bach, Fernández-Aranda, Jiménez-Murcia, & Potenza, 2020). Individuals with these disorders often show impaired cognitive control and disadvantageous decision-making (Reiter, Heinze, Schlagenhauf, & Deserno, 2017). For example, the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) is involved in response inhibition and patients with BED have been reported to show reduced activation in the dlPFC together with impaired response inhibition (Lavagnino, Amone, Cao, Soares, & Selvaraj, 2016). These studies identify the dlPFC as a potential treatment target in patients with BED and SUD. Deficits in decision-making processes and goal-directed behavior have been reported across multiple disorders and thus, can be considered clinically relevant transdiagnostic features.

Treatment options for BED remain limited, as, at best, only ~50 % of individuals receiving specialized psychosocial treatments report binge abstinence at end of treatment or at 12-month follow-up (Hilbert et al., 2020; Linardon, 2018). Lisdexamfetamine is an FDA-approved medication for BED, but only ~ 50% of patients demonstrate binge abstinence by the end of treatment (Appolinario, Nardi, & McElroy, 2019; McElroy et al., 2016). Thus, there is a need for novel therapeutic interventions (Hilbert et al., 2020).

Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), directly alter brain activity and may provide an avenue for delivering precision treatments for mental disorders, such as EDs. Neuromodulation is proposed to increase neuroplasticity, e.g., the ability of the brain to form new connections, and hence rTMS is suggested to be of value in long-standing or treatment-resistant neuro-circuit-based disorders, such as BED (Balkchyan et al., 2022; Dalton, Bartholdy, Campbell, & Schmidt, 2018; Forcano, Mata, de la Torre, & Verdejo-Garcia, 2018). Evidence in healthy, sub-clinical and clinical groups affected by BE-spectrum disorders, as well as people with obesity, indicates that NIBS reduces food cravings and improves inhibitory control. However, studies investigating the potential of NIBS in clinical ED populations are limited and have mostly focused on patients with anorexia nervosa (AN) and Bulimia Nervosa (BN) with mixed, though promising results (Balkchyan et al., 2022; Cavicchioli, Sarzetto, Erzegovesi, & Ogliari, 2022; Forcano et al., 2018; Gallop, Flynn, Campbell, & Schmidt, 2022; Guillaume et al., 2018).

The present trial investigated the effects of rTMS on BE and food craving in individuals with BED associated with obesity. Secondary aims included assessing the effects on eating, general psychopathology, and weight. Tolerability and safety of rTMS

were also evaluated. Additional outcomes assessed included cognition, brain structure and function, hormones and inflammatory biomarkers, which will be presented elsewhere. Full study details (e.g. rationale, hypotheses, design and methodology) are described in our published protocol (Maranhão et al., 2015). Our main hypothesis was that, at the end of treatment, real rTMS would be superior to sham in reducing BEE and food craving.

Methods

Trial Design and Setting

This study was a two-arm randomized, double-blind, placebo-controlled trial designed to evaluate the effects of rTMS versus placebo (sham rTMS) in individuals with BED associated with obesity. It was designed and reported in compliance with the CONSORT statement (Schulz, Altman, & Moher, 2010).

Data were collected at the outpatient program for eating disorders at Universidade Federal de São Paulo (PROATA/UNIFESP), Brazil. Sample recruitment and enrollment occurred from November 2015 to June 2019 (last follow-up visit in January 2020).

The study was approved by the Institutional Review Board of Universidade Federal de São Paulo, Brazil (registration number: 26164614.7.0000.5505) and registered under clinicaltrials.gov (protocol NCT02180984). Participants provided informed written consent before the implementation of any study protocol procedure.

Participants

Study participants were females seeking treatment for their ED at the specialized program or referred to it by their care providers. Recruitment methods also included online advertising, study flyers, and newsletters.

Sixty female individuals who met DSM-5 criteria for BED and had a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m² and weight ≤ 150 kg were enrolled. Eligibility also required: (a) age between 18- 55 years; (b) ability to write, read and understand study questionnaires; (c) current laboratory tests within normal ranges (fasting blood glucose, blood glucose/insulin ratio, blood count, and thyroid-stimulating hormone) and (d) being right-handed. Exclusion criteria were: (a) history of head or eye injury; (b) epilepsy; (c) presence of metal body implants, pacemaker, claustrophobia, or other contraindications to Magnetic Resonance Imaging (MRI) or rTMS; (d) use of psychotropic drugs except for antidepressants at a stable dose for at least one month; (e) use of anti-obesity drugs and medication that are known to reduce weight for the past three months; (f) pregnancy or breast-feeding; (g) diagnosis of *diabetes mellitus* types I or II; (h) presence of a severe psychiatric disorder (that would prevent adherence to the research protocols) or of SUD (smoking up to five cigarettes/day was allowed); (i) currently receiving any psychological therapy for ED and (j) a diagnosis of medical conditions as Cushing's or Turner's Syndrome.

Measures/ Procedures

The study followed guidance for non-invasive brain stimulation trials (Brunoni et al., 2018). After an initial phone screen interview (in which eligibility criteria were verified), potential participants underwent an in-person assessment for double-check of information provided at phone screen and informed consent attainment. In this visit: 1) the diagnosis of DSM-5 BED and other psychiatric disorders were assessed via the screening module of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) 5.0, as this is available in Portuguese (Lecrubier et al, 2002); however, modifications to the coding of all disorders to accord with DSM-5 diagnoses were made; 2) the Eating Disorder Examination (EDE.17) interview (Fairburn, 2014) was used to confirm the BED diagnosis.

Eligible individuals who gave consent went through the baseline assessment phase, in which they were asked to complete the following self-report scales: (a) the Binge Eating Scale (BES) (Gormally, Black, Daston, & Rardin, 1982) - Brazilian version (Freitas, Lopes, Coutinho, & Appolinario, 2001), which was used to measure severity of binge eating; (b) the Depression and Anxiety Stress Scale (DASS-21) (Lovibond & Lovibond, 1995), 21-items Brazilian version (Vignola & Tucci, 2014) (c) Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-q) (Mond, Hay, Rodgers, Owen, & Beumont, 2004), based on the Portuguese version (Machado et al., 2014) and adapted to Brazilian Portuguese. In addition, patients were assessed for neuroimaging, neuropsychological and biomarkers data collection (outcomes not included here) and were subsequently randomized to receive either the real rTMS intervention or sham rTMS over seven weeks (20 sessions, i.e., 6 x 3 plus 1 x 2 sessions/week), with the Visual Analogue Scales (VAS) to measure the "urge to eat" (as a proxy of "craving" for food) and "hunger" applied in the first (baseline) and last TMS (end-of-treatment) sessions. Outcome measures were assessed at 3 timepoints: baseline, end of treatment (8 weeks post-randomization) and at follow-up (16 weeks post-randomization) (see **Table 1** for details of the assessment instruments used at each timepoint).

Randomization and Blinding

The random sequence was generated using the website www.random.org by a collaborator not involved with participant assignment. Randomization was conducted with a 1:1 assignment ratio without using stratification, and implemented using sealed, sequentially numbered envelopes. Researchers were instructed not to attempt to break the randomization schedule in any manner. The designated research coordinator performed the participant allocation, opened the envelope when the patient attended the first visit of the trial and informed the professional in charge of delivering the rTMS treatment. All participants and study staff were blind regarding the randomization procedure, except for those applying the rTMS intervention and the independent collaborator responsible for the randomization process.

Intervention

Participants underwent an fMRI scan at a collaborator institution (Hospital Israelita Albert Einstein). Participants received 20 sessions of neuronavigated rTMS, one session/day, three days/week, over approximately seven weeks. Those who missed one of the sessions were rescheduled to attend it as soon as possible, (within a week). We

performed rTMS using a Neurosoft device and a figure-of-eight coil. Brain Science (<https://www.brainsciencetools.com/en/>) neuronavigation was used to guide coil placement to the target PFC region using a template MRI. The coil was placed at a 45° angle to the mid-sagittal line to induce a posterior to anterior current in the underlying neural tissue. Stimulation targeted the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), localized by neuronavigation, at 110% of the resting motor threshold. Each session of 10 Hz stimulation, applied 1000 pulses to the left hemisphere, with a cycle of five seconds on/ 55 seconds off for a total stimulation time of 20 minutes. The sham rTMS intervention was administered using the same methodology as for the real intervention but with no magnetic stimulation. In the sham group, surface electrodes of the electroneuromyography module for Neuro-MS equipment were placed on the scalp and under the figure-eight coil (positioned at a 45° angle to the mid-sagittal line on the left PFC region), delivering superficial focal electrical stimulation to mimic the cutaneous sensation and muscle twitching provided through rTMS, but without stimulating the brain.

The first (T3) and last (T22) sessions of rTMS included administration of the Food Challenge Task (FCT). This required participants to watch a 2-minute film prepared by the research team which showed people eating highly palatable foods, to induce food cravings in participants.

Table 1 summarizes study measures and timepoints.

Outcome measures

Primary outcomes were: (a) the number of binge eating episodes at the end of treatment. This was recorded by participants in a food diary during the 15 days that preceded the final rTMS session (T22) (compared to the 15 days prior to the first rTMS session T3); (b) the change in “urge to eat” (craving) measured using a 10-point VAS (applied at the time of the first and last rTMS sessions). Secondary outcome measures included BMI, the results from the BES, DASS-21 global, and EDE-Q global scales, and “hunger” measured using a 10-point VAS. Maintenance of treatment effects, i.e., binge eating frequency and secondary outcomes, were assessed at the 16-week follow-up (see table 1)

Sample size

An alpha error of 0.05, a power of 80%, a small effect size of 0.31, and a correlation among repeated measures of 0.05 were used for sample size calculation. Under these assumptions, a sample size of 30 participants/group was estimated considering 3 main assessment points (baseline, end of treatment and follow-up). Thus, a total of 60 participants was planned for the trial.

Statistical methods

Exploratory analyses. Exploratory analyses started with a visual assessment of all variables to evaluate the frequency, percentage, and near-zero variance for categorical variables (marital status, race, education level, ovulation phase, contraceptive type, use of psychotropic medication). Near-zero variance is found when a categorical variable

presents a small percentage of a given category, and we addressed it by combining different variable categorizations. We also evaluated the distribution for numeric variables (age, weight, height, hip-waist circumference, BMI, and the scales' scores) through Shapiro-Wilk tests. We presented p values for t-tests (for numeric, normally distributed variables), Wilcoxon (for numeric non-normally distributed variables), and Chi-square tests (for categorical variables). We considered p-values below 0.05 as statistically significant.

Missing imputation. Missing values were handled through the Multivariate Imputation by Chained Equations (MICE) algorithm (Van Buuren, Brand, Groothuis-Oudshoorn, & Rubin, 2006), which employs the fully conditional specification method, where a separate model imputes each variable that contains missing data. We used 100 multiple imputations employing the predictive mean matching method for numeric variables, logistic regression imputation for binary variables, and polytomous regression imputation for categorical variables.

Modeling. We used multilevel models to evaluate the group, time, and group-by-time interactions for the association between rTMS exposure and our primary outcomes (the number of BE episodes and VAS urge to eat). These models included the number of BE episodes and the VAS urge to eat as dependent variables, the intervention type (real rTMS or sham) and the visit (baseline, end of treatment, and follow-up) as fixed effects, and accounted for the individual as a random effect. We also adjusted our mixed models for baseline VAS hunger. Since both VAS urge to eat and the number of BE episodes did not present a normal distribution, we used models with a negative binomial distribution. Next, the same modeling approach was applied to evaluate the association between rTMS exposure and our secondary outcomes (VAS hunger, BMI, BES, DASS global, and EDE-Q global). We adjusted p-values for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) Benjamini–Hochberg method (Benjamini & Hochberg, 1995), accounting for each secondary outcome and each type of comparison (baseline, end of treatment, randomization group, time, and group-by-time). We report estimated means, 95% confidence intervals, as well as p-values and effect sizes for the comparison between the two TMS groups at each visit. We interpreted effect sizes as follows: below 0.2 = very small, between 0.2 and 0.5 = small, between 0.5 and 0.8 = medium, and above 0.8 = large (Abt et al., 2020).

Analyses were conducted using the statistical language R (Bunn & Korpela, 2013) and followed the intention-to-treat principle. An additional post-hoc analysis in completers was also performed, comparing the primary outcomes between the two TMS groups at each visit during the study.

Results

Sixty women were selected for this trial out of 1140 screened by phone/email (T0) and 407 were assessed in in-person interviews (T1). One randomized participant was excluded from the study due to brain alterations identified in the baseline MRI and was not included in the analysis (researcher withdrawal). Another 7 participants (7/59) did not

complete the 20-session protocol: 3 in the sham group (two gave up at the first rTMS session and one received 9 sessions), and another 4 in the real rTMS group (dropouts after 2, 8, 14 and 17 sessions, respectively) (see **Figure 1**). Most participants (93.44 %) did not report any adverse event. Three participants reported headaches and one reported local pain. There were no statistically significant differences between the two TMS groups in the frequency or type of adverse events reported. Thus, the sample of this study comprised 59 individuals: 30 participants (50.8 %) allocated to the real rTMS group and 29 (49.2 %) to the sham group.

The average age of the total sample was 35.4 years, mostly white (86.4 %) and married (49.2 %), with completed college education (52.5 %) and who were not using contraceptive methods (59.3 %) or psychotropic drugs (71.2 %). Groups were similar in terms of demographic and clinical features at baseline except for a higher hunger level (VAS hunger) in the real rTMS group. **Table 2** shows the baseline demographic and clinical characteristics.

Assessment of trial blindness integrity indicated that most participants assumed that they were in the incorrect TMS group (68.9%). Similarly, the blinded researcher involved in data collection did not guess the correct group for most patients (83.6%).

Primary outcomes

Results for the linear mixed models evaluating the primary outcomes (number of BEE and VAS urge to eat) including all visits and adjusted for baseline VAS hunger are shown in **Table 3**. Negative binomial mixed models were used since all variables presented at least one visit with a non-normal distribution (evaluated through a Shapiro-Wilk test). Participants who received real rTMS (compared to sham) had a significantly decreased number of BEE at the end of treatment (primary endpoint of the study): estimated-mean (EM)= 1.45; 95% CI: 1.05 – 1.99, ($p = 0.02$) (real rTMS) vs EM = 2.41; 95% CI: 1.84 - 3.15 (sham). The greater reduction of the number of BEE in the real rTMS group was also observed at the 8-week follow-up visit (EM= 3.79; 95% CI: 3 - 4.78 (sham) vs. EM= 2.45; 95% CI: 1.88 – 3.17 ($p = 0.02$) (real rTMS). The *group x time interaction* analysis found a greater reduction in the number of BEE during the treatment period and at follow-up ($p = 0.02$) favoring the real rTMS group. No differences for between-group comparisons were found for VAS urge to eat scores, but significant decreases in craving were observed with time.

An additional post-hoc analysis of the primary outcomes in completers is shown (**Figure 2**), which compares the primary endpoints between the two groups at each visit during the study. Each dot corresponds to the measure of BEE and the VAS urge to eat score for each participant at each time-point; the horizontal bars correspond to the mean number of BEE and VAS urge to eat score of the groups (only completers). Gray boxes correspond to the 95% confidence intervals for each measurement. The number of BEE decreased from baseline to end of treatment in both groups, but the reduction was greater in the real rTMS group ($d=0.57$; $p=0.02$) and was sustained across the 8-week follow-up ($d=0.50$; $p=0.02$). Craving measures (VAS urge to eat) were reduced in both groups from baseline to end of treatment, but no differences were observed between treatment arms.

Secondary outcomes

Linear mixed model analyses including all visits and evaluating the secondary outcomes VAS hunger, BMI, EDE-Q global, DASS global, and BES are shown in **Table 4**. All secondary outcome measures were adjusted for baseline VAS hunger. Estimated marginal means, 95% confidence intervals, and adjusted p-values for the comparisons between the two rTMS groups at each visit, as well as for the group, time, and *group-by-time interaction* analysis for each outcome are presented. P-value adjustments for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) Benjamini–Hochberg method, accounting for each outcome and each type of comparison (baseline, end of treatment, randomization group, time, and randomization group x time) were also conducted. No significant differences in the comparisons of any secondary outcomes were found between rTMS groups. A time effect was observed ($p < 0.001$) for binge eating severity scores (BES) in both groups.

Discussion

This study provides evidence that in individuals with BED associated with obesity, neurostimulation of the left dlPFC significantly reduces the frequency of BE episodes (the core clinical symptom of BE-spectrum disorders). No evidence was found of an effect of rTMS on food cravings, BMI, general psychopathology (depression, anxiety, stress) or ED psychopathology. The mechanisms underpinning the effect of rTMS on BE reduction are unclear. Changes in decision-making are likely to be involved. This complex cognitive process involves deliberate and habitual (automatic) elements, which eventually result in the choice of an outcome (behavior) over other options. The dlPFC has a primary role in the representation of contextual information when faced with conflicting outcomes (Mansouri, Tanaka, & Buckley, 2009) and evidence suggests it is at the top of the frontal control hierarchy, exerting influence on other cortical and subcortical areas via its wide efferent connections (Badre & Nee, 2018). As such, dlPFC recruitment may be necessary for successful inhibition of a behavioral (food consumption) or cognitive (craving) response. In substance abuse disorders, evidence indicates that the dlPFC may be hypoactive, specifically when individuals are trying to inhibit behavioral responses (Luijten et al., 2014; Zilverstand, Huang, Alia-Klein, & Goldstein, 2018) or to cognitively self-regulate craving (Zilverstand et al., 2018), while it is hyperactive during drug cue exposure (Ceceli, Bradberry, & Goldstein, 2022). In a similar way, the dlPFC has been implicated in the failure to inhibit excessive food intake in BE-spectrum disorders and obesity. Specifically, patients with BED show enhanced reward sensitivity to high calorie food items, increased attention to food cues and reduced behavioral response inhibition in neuroimaging studies (Balodis et al., 2015; Chami, Cardi, Lautarescu, Mallorqui-Bagué, & McLoughlin, 2019; Lavagnino et al., 2016; Manasse et al., 2015). While the dlPFC is not the only target for treatment, and inhibitory control may not be the only mechanism compromised in drug and BE-type disorders, it provides a plausible target for non-invasive neuromodulation, e.g. rTMS. A widespread assumption is that rTMS promotes changes in neuronal plasticity, such as those seen in long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), and this leads to synaptic strengthening or weakening

respectively. rTMS may also regulate the membrane potential and neuronal excitability of inhibitory neurons. Notably, the electric field induced by rTMS affects not only the excitability of the cortex, but also the excitability of white matter structures (Brunoni et al., 2018; Jannati, Oberman, Rotenberg, & Pascual-Leone, 2022; Peng et al., 2018; Thomson et al., 2020).

Previous studies of the effects of rTMS in individuals with BE-spectrum disorders suggest that brain stimulation may have a role as adjunct or alternative treatment for EDs. Most of their protocols have targeted the left dlPFC and applied high frequency brain stimulation. The results from clinical trials are mixed: some indicate a greater reduction in craving and BE episodes (Van den Eynde et al., 2010), improved inhibitory control (Guillaume et al., 2018) and decreased salivary cortisol (Claudino et al., 2011) in the active vs sham interventions. However, other clinical trials (Gay et al., 2016; Walpoth et al., 2007) did not report any positive effects of rTMS on craving or BE frequency in individuals with BE-type disorders. Other publications (Downar, Sankar, Giacobbe, Woodside, & Colton, 2012; Hausmann et al., 2004; Sutoh et al., 2016) that include case reports and case series have reported improvements in these domains with rTMS in individuals with BN and BED (Baczynski et al., 2014; Balkchyan et al., 2022). It is of note that the studies above used a range of methodologies related to the treatment duration, number of sessions, as well as type of sample (ED diagnosis and weight (BMI) range), which may have an impact on comparisons of results.

Both groups (real and sham) showed similar reductions in craving at the end of treatment, i.e. no rTMS treatment effects were observed. Assessment of food cravings by a single item on a VAS is a 'soft' measure. Craving was assessed during a treatment session and the craving response in the lab is likely to be more muted than in the home environment in the presence of real food. Thus, the most likely explanation for the similar reductions in craving in both groups is that there was a placebo effect.

Contrary to our predictions, no effects of real rTMS were observed on general psychopathology (depression, anxiety, stress, DASS global score) or specific ED psychopathology (BES and EDEQ global scores), despite evidence suggesting persistent beneficial effects of rTMS on mood or depression-like symptoms (De Risio et al., 2020), as well as effects on distinct symptom domains across different neuropsychiatric diagnoses (Kan et al., 2023). The lack of such effects in our study may have resulted from methodological limitations. For example, specifying multiple endpoints and outcomes for the evaluation of treatment efficacy can increase the rate of false positive conclusions. However, as this trial was part of a wider study on the neurobiology of BED, many measures were taken to increase knowledge on the disorder and the potential impact of rTMS on physical or mental aspects associated with BED. To decrease the probability of a Type I error, correction for multiple comparisons was used and this may have reduced the power of the study to detect a difference between groups (if one existed). Additionally, the total number of rTMS pulses (20000) may have been insufficient to promote an effect. Further studies should test higher stimulation doses (number of pulses).

Neurobehavioral models of obesity propose that vulnerability to overeating may be related to individual differences in PFC control over cortical and subcortical reward-region responsivity to food cues (Stice & Burger, 2019; Waltmann, Herzog, Horstmann, &

Deserno, 2021). Higher BMI and obesity have been associated with impaired inhibitory control (Stice & Burger, 2019). Therefore, neuromodulation-based therapies have been proposed to interfere with physiological processes underpinning obesity. A systematic review (Gouveia et al., 2021) examined the safety and efficacy of neuromodulation therapies in reducing body weight in patients with obesity and included four randomized-control trials (all, except one, targeting the left dlPFC). Despite the presence of weight loss in both, real and sham groups, the real stimulation provided only minor variations in body weight or BMI (changes following TMS ranged from a 1% increase to a 4% reduction in body weight). Likewise, our study showed no effect of rTMS on BMI.

Strengths and limitations

This study has several strengths. It is the first RCT of multi-session rTMS treatment in individuals with BED. Secondly, the rTMS was individualized for each patient as neuronavigation was used to identify each participant's brain target for stimulation, and, lastly, a wide range of measures were used to assess relevant clinical outcomes. However, the treatment duration and follow-up period were relatively short and longer or more intensive stimulation might promote more persistent effects. BED is nearly equally distributed between sexes, but rTMS effects on BE cannot be inferred to men from this trial. Although most individuals with BED are in the obesity weight range, our findings cannot be extended to individuals in the normal weight range. Our choices regarding the rTMS protocol and target brain area (left dlPFC) were theoretically, evidentially, and practically based; however, the optimal brain areas to target and the rTMS protocols for treating BED remain unclear.

Conclusions

This study provides support for a novel, alternative intervention to treat BED associated with obesity. Other neuromodulation treatments in combination with cognitive interventions have also shown promise (Flynn, Campbell, & Schmidt, 2022; Giel et al., 2023; Perrotta & Perri, 2022; Sathappan, Luber, & Lisanby, 2019). Thus, addition of rTMS to structured psychotherapy or cognitive training tasks in people with BED appears to improve the treatment of this challenging disorder and warrants further research involving different protocols. Investigation on neural and neurocognitive mechanisms of action of rTMS and the cost-effectiveness of this treatment are recommended.

Acknowledgements:

We are thankful for the logistical and technical assistance received from Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), especially Dr Edson Amaro Jr for imaging acquisition and support with patient care during the study.

Hugo Cogo provided statistical expertise in clinical trial design and is the responsible trial statistician.

Letícia Pereira was involved in patient recruitment phase of the study.

Financial Support

This work was supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP) (2014/04258-5) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNP-Q) (448058/2014-6). Nara Mendes Estella and Mara F. Maranhão received doctoral scholarships from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

AC received salary support from Universidade Federal São Paulo (UNIFESP, São Paulo, Brasil) during the study, and was principal investigator of the state and national research grants - from Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP, São Paulo) and Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq, Brasil) - that gave support to this trial.

US receives salary support from the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre (BRC) for Mental Health at the South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLaM) and Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience (IoPPN), King's College London (KCL). The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NIHR, the Department of Health and Social Care or the NHS.

For the purposes of open access, the authors have applied a Creative Commons Attribution (CC BY) licence to any Accepted Author Manuscript version arising from this submission.

References

- Abt, G., Boreham, C., Davison, G., Jackson, R., Nevill, A., Wallace, E., & Williams, M. (2020). Power, precision, and sample size estimation in sport and exercise science research. *https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1776002*, 38(17), 1933–1935. <https://doi.org/10.1080/02640414.2020.1776002>
- Agütera, Z., Lozano-Madrid, M., Mallorquí-Bagué, N., Jiménez-Murcia, S., Menchón, J. M., Fernández-Aranda, F., ... Jiménez-Murcia, S. (2020). A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatrie*. <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00346-w>
- Appolinario, J. C., Nardi, A. E., & McElroy, S. L. (2019, December 2). Investigational drugs for the treatment of binge eating disorder (BED): an update. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Vol. 28, pp. 1081–1094. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1692813>
- Baczynski, T., Chaim, C., Nazar, B., Carta, M., Arias-Carrion, O., Silva, A., ... Nardi, A. (2014). High-Frequency rTMS to Treat Refractory Binge Eating Disorder and Comorbid Depression: A Case Report. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(5), 771–775. <https://doi.org/10.2174/1871527313666140307154823>
- Badre, D., & Nee, D. E. (2018). Frontal Cortex and the Hierarchical Control of Behavior. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(2), 170–188. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2017.11.005>
- Balkchyan, A. A., Duval, C. J., Figueroa, C. M., Jann, K., Lee, D. J., Gonzales, D. T., & Murray, S. B. (2022). Delineating the effects of transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex in binge eating disorder: Reward or cognitive control? *Psychiatry Research Case Reports*, 1(2), 100055. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCR.2022.100055>

- Balodis, I. M., Grilo, C. M., & Potenza, M. N. (2015). Neurobiological features of binge eating disorder. *CNS Spectrums*, 20(6), 557–565. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000814>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/J.2517-6161.1995.TB02031.X>
- Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparício, L. V., Gordon, P., Klein, I., ... Valiengo, L. (2018). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(1), 70–81. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0018>
- Bunn, A., & Korpela, M. (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. <https://doi.org/10.1016/j.dendro.2008.01.002>
- Cavicchioli, M., Sarzetto, A., Erzegovesi, S., & Ogliari, A. (2022). Is Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS) a Promising Therapeutic Intervention for Eating Disorders and Obesity? Clinical Considerations Based on a Meta-Analytic Review. *Clinical Neuropsychiatry*, 19(5), 314. <https://doi.org/10.36131/CNFIORITIEDITORE20220507>
- Ceceli, A. O., Bradberry, C. W., & Goldstein, R. Z. (2021). The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2021 47:1, 47(1), 276–291. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01153-9>
- Chami, R., Cardi, V., Lautarescu, A., Mallorquí-Bagué, N., & McLoughlin, G. (2019). Neural responses to food stimuli among individuals with eating and weight disorders: a systematic review of event-related potentials. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1622515>, 31(4), 318–331. <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1622515>
- Claudino, A. M., Van den Eynde, F., Stahl, D., Dew, T., Andiappan, M., Kalthoff, J., ... Campbell, I. C. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychological Medicine*, 41(6). <https://doi.org/10.1017/S0033291710001881>
- Coffino, J. A., Udo, T., & Grilo, C. M. (2019). The Significance of Overvaluation of Shape or Weight in Binge-Eating Disorder: Results from a National Sample of U.S. Adults. *Obesity*, 27(8), 1367–1371. <https://doi.org/10.1002/OBY.22539>
- Dalton, B., Bartholdy, S., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2018). Neurostimulation in Clinical and Sub-clinical Eating Disorders: A Systematic Update of the Literature. *Current Neuropsychopharmacology*, 16(8), 1174–1192. <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180108111532>
- De Risio, L., Borgi, M., Pettoruso, M., Miuli, A., Ottomana, A. M., Sociali, A., ... Zoratto, F. (2020). Recovering from depression with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-020-01055-2>
- Downar, J., Sankar, A. win, Giacobbe, P., Woodside, B., & Colton, P. (2012). Unanticipated rapid remission of refractory bulimia nervosa, during high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsomedial prefrontal cortex: A case report. *Frontiers in Psychiatry*, 3(APR). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00030>
- Fairburn, (2014). *EATING DISORDER EXAMINATION*.

- Flynn, M., Campbell, I., & Schmidt, U. (2022). Does concurrent self-administered transcranial direct current stimulation and attention bias modification training improve symptoms of binge eating disorder? Protocol for the TANDEM feasibility randomized controlled trial. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 949246. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2022.949246/BIBTEX>
- Forcano, L., Mata, F., de la Torre, R., & Verdejo-Garcia, A. (2018). Cognitive and neuromodulation strategies for unhealthy eating and obesity: Systematic review and discussion of neurocognitive mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 161–191. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2018.02.003>
- Freitas, S., Lopes, C. S., Coutinho, W., & Appolinario, J. C. (2001). Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23(4), 215–220. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462001000400008>
- Gallop, L., Flynn, M., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2022). Neuromodulation and Eating Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 24(1), 61–69. <https://doi.org/10.1007/S11920-022-01321-8/TABLES/1>
- Gay, A., Jaussent, I., Sigaud, T., Billard, S., Attal, J., Seneque, M., ... Guillaume, S. (2016). A Lack of Clinical Effect of High-frequency rTMS to Dorsolateral Prefrontal Cortex on Bulimic Symptoms: A Randomised, Double-blind Trial. *European Eating Disorders Review*, 24(6), 474–481. <https://doi.org/10.1002/erv.2475>
- Giel, K. E., Bulik, C. M., Fernandez-Aranda, F., Hay, P., Keski-Rahkonen, A., Schag, K., ... Zipfel, S. (2022). Binge eating disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1, 8(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00344-y>
- Giel, K. E., Schag, K., Max, S. M., Martus, P., Zipfel, S., Fallgatter, A. J., & Plewnia, C. (2023). Inhibitory Control Training Enhanced by Transcranial Direct Current Stimulation to Reduce Binge Eating Episodes: Findings from the Randomized Phase II ACCElect Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 92(2), 101–112. <https://doi.org/10.1159/000529117>
- Gormally, J., Black, S., Daston, S., & Rardin, D. (1982). The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive Behaviors*, 7(1), 47–55. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90024-7](https://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90024-7)
- Gouveia, F. V., Silk, E., Davidson, B., Pople, C. B., Abrahao, A., Hamilton, J., ... Hamani, C. (2021). A systematic review on neuromodulation therapies for reducing body weight in patients with obesity. *Obesity Reviews*, 22(10), e13309. <https://doi.org/10.1111/OBR.13309>
- Guillaume, S., Gay, A., Jaussent, I., Sigaud, T., Billard, S., Attal, J., ... Courtet, P. (2018). Improving decision-making and cognitive impulse control in bulimia nervosa by rTMS: An ancillary randomized controlled study. *International Journal of Eating Disorders*, 51(9), 1103–1106. <https://doi.org/10.1002/eat.22942>
- Hausmann, A., Mangweth, B., Walpoth, M., Hoertnagel, C., Kramer-Reinstadler, K., Rupp, C. I., & Hinterhuber, H. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the double-blind treatment of a depressed patient suffering from bulimia nervosa: a case report. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(3). <https://doi.org/10.1017/S1461145704004420>

- Hilbert, A., Petroff, D., Herpertz, S., Pietrowsky, R., Tuschen-Caffier, B., Vocks, S., & Schmidt, R. (2020). Meta-analysis on the long-term effectiveness of psychological and medical treatments for binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 53(9), 1353–1376. <https://doi.org/10.1002/EAT.23297>
- Jamati, A., Oberman, L. M., Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2022). Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* 2022 48:1, 48(1), 191–208. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01453-8>
- Kan, R. L. D., Padberg, F., Giron, C. G., Lin, T. T. Z., Zhang, B. B. B., Brunoni, A. R., & Kranz, G. S. (2023). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex on symptom domains in neuropsychiatric disorders: a systematic review and cross-diagnostic meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 10(4), 252–259. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(23\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(23)00026-3)
- Kessler, R. M., Hutson, P. H., Herman, B. K., & Potenza, M. N. (2016). The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 63, 223–238. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.01.013>
- Lavagnino, L., Amone, D., Cao, B., Soares, J. C., & Selvaraj, S. (2016). Inhibitory control in obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 714–726. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.06.041>
- Linardon, J. (2018, August 1). Rates of abstinence following psychological or behavioral treatments for binge-eating disorder: Meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*, Vol. 51, pp. 785–797. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/eat.22897>
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*, 33(3), 335–343. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)00075-U](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-U)
- Luijten, M., Machielsen, M. W. J., Veltman, D. J., Hester, R., de Haan, L., & Franken, I. H. A. (2014). Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 39(3), 149–169. <https://doi.org/10.1503/JPN.130052>
- Machado, P. P. P., Martins, C., Vaz, A. R., Conceição, E., Bastos, A. P., & Gonçalves, S. (2014). Eating disorder examination questionnaire: Psychometric properties and norms for the Portuguese population. *European Eating Disorders Review*, 22(6), 448–453. <https://doi.org/10.1002/erv.2318>
- Manasse, S. M., Goldstein, S. P., Wyckoff, E., Forman, E. M., Juarascio, A. S., Butryn, M. L., ... Nederkoom, C. (2015). *Slowing down and taking a second look: Inhibitory deficits associated with binge eating are not food-specific*. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.10.025>
- Mansouri, F. A., Tanaka, K., & Buckley, M. J. (2009). Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience* 2009 10:2, 10(2), 141–152. <https://doi.org/10.1038/nrn2538>
-

- Maranhão, M. F., Estella, N. M., Cury, M. E. G., Amigo, V. L., Picasso, C. M., Berberian, A., ... Claudino, A. M. (2015). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in obese females with binge eating disorder: A protocol for a double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *BMC Psychiatry*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0569-8>
- McElroy, S. L., Hudson, J., Ferreira-Comwell, M. C., Radewonuk, J., Whitaker, T., & Gasior, M. (2016). Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*, 41(5), 1251–1260. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.275>
- Mehler, P. S., Frank, G. K. W., & Mitchell, J. E. (2016). Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 319–323. <https://doi.org/10.1002/eat.22452>
- Mestre-Bach, G., Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., & Potenza, M. N. (2020). Decision-Making in Gambling Disorder, Problematic Pornography Use, and Binge-Eating Disorder: Similarities and Differences. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 7(3), 97–108. <https://doi.org/10.1007/S40473-020-00212-7/TABLES/1>
- Mond, J. M., Hay, P. J., Rodgers, B., Owen, C., & Beumont, P. J. V. (2004). Validity of the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) in screening for eating disorders in community samples. *Behaviour Research and Therapy*, 42(5), 551–567. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00161-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00161-X)
- Peng, Z., Zhou, C., Xue, S., Bai, J., Yu, S., Li, X., ... Tan, Q. (2018). Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression •REVIEW•. *Shanghai Arch Psychiatry*, 30(2), 84–92. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217047>
- Perrotta, D., & Perri, R. L. (2022). Mini-review: When neurostimulation joins cognitive-behavioral therapy. On the need of combining evidence-based treatments for addiction disorders. *Neuroscience Letters*, 777, 136588. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2022.136588>
- Reiter, A. M. F., Heinze, H. J., Schlagenhauf, F., & Deserno, L. (2017). Impaired Flexible Reward-Based Decision-Making in Binge Eating Disorder: Evidence from Computational Modeling and Functional Neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, 42(3), 628–637. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.95>
- Saguy, A. C., & Gruys, K. (2010). Morality and Health: News Media Constructions of Overweight and Eating Disorders. *Social Problems*, 57(2), 231–250. <https://doi.org/10.1525/SP.2010.57.2.231>
- Santomauro, D. F., Melen, S., Mitchison, D., Vos, T., Whiteford, H., & Ferrari, A. J. (2021). The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, 8(4), 320–328. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00040-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00040-7)
- Sathappan, A. V., Luber, B. M., & Lisanby, S. H. (2019). The Dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 89, 347–360. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.10.006>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18/FIGURES/1>

- Singleton, C., Kenny, T. E., Hallett, D., & Carter, J. C. (2019). Depression partially mediates the association between binge eating disorder and health-related quality of life. *Frontiers in Psychology, 10*(FEB), 209. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.00209/BIBTEX>
- Stice, E., & Burger, K. (2019). Neural vulnerability factors for obesity. *Clinical Psychology Review, 68*, 38–53. <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2018.12.002>
- Sutoh, C., Koga, Y., Kimura, H., Kanahara, N., Numata, N., Hirano, Y., ... Shimizu, E. (2016). tudy000000000000000000. *European Eating Disorders Review, 24*(1). <https://doi.org/10.1002/erv.2413>
- Thomson, A. C., Kenis, G., Tielens, S., de Graaf, T. A., Schuhmann, T., Rutten, B. P. F., & Sack, A. T. (2020). Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Plasticity Mechanisms: TMS-Related Gene Expression and Morphology Changes in a Human Neuron-Like Cell Model. *Frontiers in Molecular Neuroscience, 13*. <https://doi.org/10.3389/FNMOL.2020.528396/FULL>
- Van Buuren, S., Brand, J. P. L., Groothuis-Oudshoorn, C. G. M., & Rubin, D. B. (2006). Fully conditional specification in multivariate imputation. *Journal of Statistical Computation and Simulation, 76*(12), 1049–1064. <https://doi.org/10.1080/10629360600810434>
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., ... Schmidt, U. (2010). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Cue-Induced Food Craving in Bulimic Disorders. *Biological Psychiatry, 67*(8), 793–795. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.023>
- Vignola, R. C. B., & Tucci, A. M. (2014). Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. *Journal of Affective Disorders, 155*(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.031>
- Walpoth, M., Hoertnagl, C., Mangweth-Matzek, B., Kemmler, G., Hinterhölzl, J., Conca, A., & Hausmann, A. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimia nervosa: Preliminary results of a single-centre, randomised, double-blind, sham-controlled trial in female outpatients. *Psychotherapy and Psychosomatics, 77*(1), 57–60. <https://doi.org/10.1159/000110061>
- Waltmann, M., Herzog, N., Horstmann, A., & Deserno, L. (2021). Loss of control over eating: A systematic review of task based research into impulsive and compulsive processes in binge eating. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 129*, 330–350. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.016>
- Zilverstand, A., Huang, A. S., Alia-Klein, N., & Goldstein, R. Z. (n.d.). Review Neuroimaging Impaired Response Inhibition and Salience Attribution in Human Drug Addiction: A Systematic Review. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048>
-

Figure 1

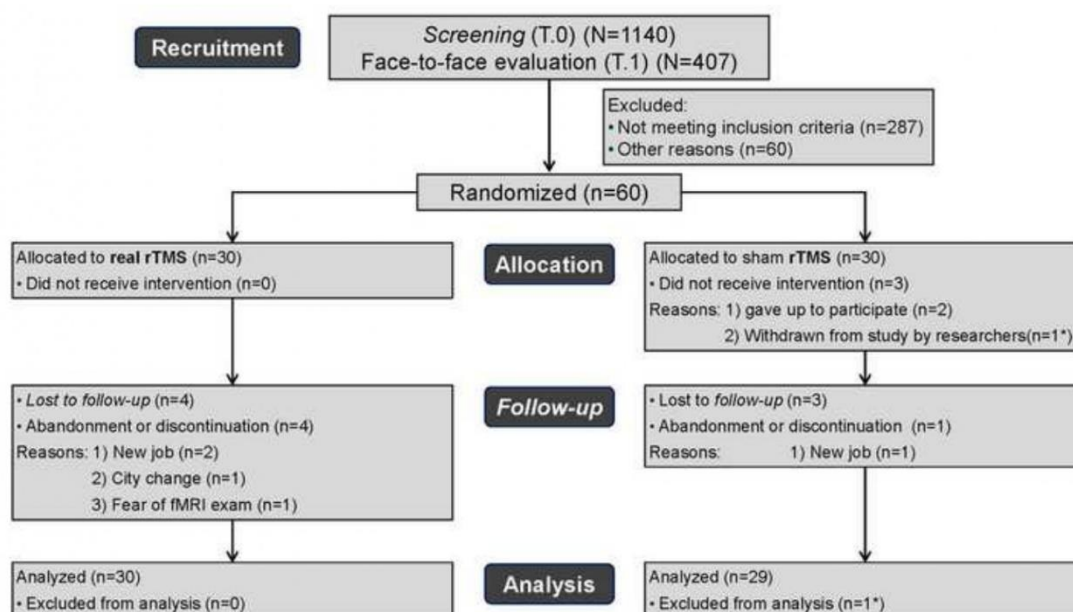
[Click here to access/download;Figure\(s\);CONSORT DIAGRAM \(4\) \(1\) \(1\).jpg](#)


Figure 2

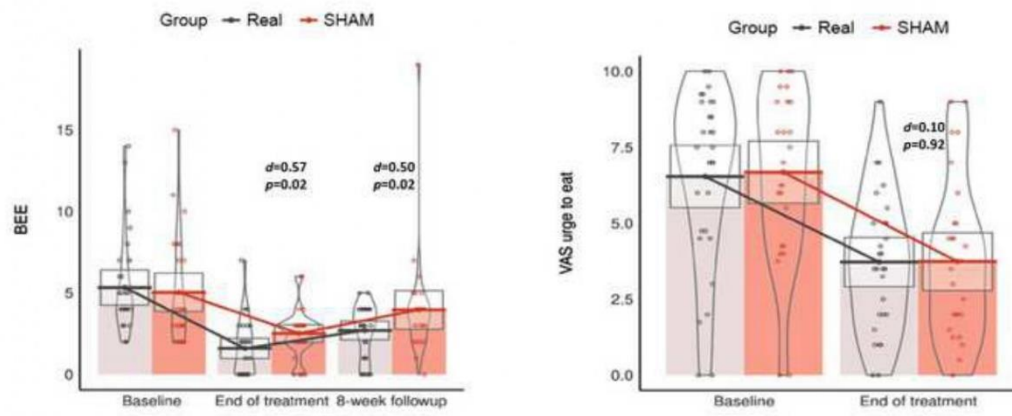
[Click here to access/download;Figure\(s\);Figure 2. BEE and Craving final \(1\) \(1\).tif](#)


Table 1

[Click here to access/download;Table\(s\);Table 1. time points paper2023 corrigido \(2\) \(1\) \(2\).doc](#)

Table 1: Study measures and time points

Measure	Phone screen (T.0)	Visit 1 (T.1)	Visit 2 (T.2)	Baseline rTMS Session 1 (T.3)	rTMS Sessions 2 to 19 (T.4-T.21)	rTMS Last Session 20 (T.22)	End-of Treatment Evaluation (within one week of T22) (T.23)	8-week follow up (T.24)
Informed Consent		✓						
Anthropometric Measures (weight, height, and BMI)				✓		✓		✓
Inclusion/Exclusion Criteria and Assessment of BED diagnosis (DSM-5 criteria)	✓	✓						
Evaluation of Binge Episodes & Adverse Events (at each visit – occurrence between visits)				✓	✓	✓	✓	✓
EDE 17.0D and M.I.N.I.		✓						
Laboratory blood exams		✓						
Biomarkers, fMRI & neuropsychological evaluation			✓				✓	
TMS safety questionnaire		✓						
Food intake and binge eating recording (in diary, 15 days before T3, T22 and T24)				✓		✓		✓
Self-report Questionnaires* (completed in the week before the visits T3, T22 and T24)				✓			✓	✓
FCT + VAS				✓		✓		

BED= Binge Eating disorder; BMI= Body Mass Index; EDE = Eating Disorder Examination; FCT = Food Challenge Task; fMRI = Functional Magnetic Resonance Image; M.I.N.I.= Mini International Neuropsychiatric Interview; rTMS = Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; *Self-report questionnaires: Binge Eating Scale (BES), Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21), T. = Time; VAS = Visual Analogue Scale.

Table 2

[Click here to access/download;Table\(s\);Table 2 paper2023 final \(1\) \(1\).docx](#)

**Table 2:** Baseline Demographic and Clinical Characteristics (N = 59)

Variable [Missing]	Real rTMS (n=30) n(%) or Mean (SD)	Sham rTMS (n=29)	p
Age (years) [0]	34.6 (± 8)	36.1 (± 8.08)	0.48
Marital Status [0]			0.44
Single	15 (50 %)	11 (37.9 %)	-
Married	14 (46.7 %)	15 (51.7 %)	-
Divorced	1 (3.3 %)	3 (10.4 %)	-
Ethnicity [0]			0.71
White	27 (90 %)	24 (82.8 %)	-
Asian	0 (0 %)	1 (3.5 %)	-
Black	2 (6.7 %)	3 (10.3 %)	-
Other	1 (3.3 %)	1 (3.4 %)	-
Education [2]			0.21
< College	9 (30 %)	6 (21.4 %)	-
Incomplete College	3 (10 %)	9 (32.2 %)	-
Complete College	18 (60 %)	13 (46.4 %)	-
Psychotropic drug use [3]	8 (26.7 %)	9 (31 %)	0.86
BEE*	5.33 (± 3.01)	5.03 (± 3.22)	0.45
VAS urge to eat [0]	6.54 (± 2.87)	6.68 (± 2.81)	0.91
BMI (kg/m ²) [0]	39.1 (± 2.78)	38.6 (± 2.66)	0.48
BES [0]	30.2 (± 6.42)	30.1 (± 6.51)	0.92
EDE-q global score	3.34 (± 0.76)	3.58 (± 0.99)	0.21
DASS global score	43.87 (± 2.85)	47.14 (± 4.45)	0.35
VAS Hunger	3.32 (± 2.81)	5.04 (± 3.02)	0.04

BEE= Binge Eating Episodes; BMI= Body Mass Index; EDEq = Eating Disorder Examination questionnaire; BES= Binge Eating Scale; DASS= Depression Anxiety Stress Scale; VAS = Visual Analogue Scale. *based on 15 days food diary records

Table 3

[Click here to access/download;Table\(s\);Table 3 paper 2023 .docx](#)

Table 3. Binge eating frequency and craving (VAS urge to eat) at end of treatment and follow-up.

Outcome	Group	End of treatment			8-week follow-up			Group	Time	Group X Time
		EM (95% CI)	Effect size	p-value	EM (95% CI)	Effect size	p-value			
BEE frequency	real rTMS	1.45 (1.05 – 1.99)	-0.51 *** (-0.93, -0.09)	0.02	2.45 (1.88 – 3.17)	-0.44** (-0.79, -0.08)	0.01	0.02	< 0.001	0.01
BEE frequency	sham rTMS	2.41 (1.84 – 3.15)			3.79 (3 – 4.78)					
VAS urge to eat	real rTMS	3.84 (3.16 – 4.65)	0.1* (-0.18, 0.38)	0.92	-	-	-	0.33	< 0.001	0.92
VAS urge to eat	sham rTMS	3.47 (2.84 – 4.24)			-	-	-			

* EM = estimated means; BEE = Binge Eating Episodes; VAS = Visual Analogue Scale. ** indicates a very small effect size, *** corresponds to a small effect size, and **** indicates a medium effect size (Cohen, 2013)

Table 4

[Click here to access/download;Table\(s\);Table 4 paper 2023 .docx](#)

Table 4. Secondary outcome measures at end of treatment and follow-up

Outcomes	Group	End of treatment			8-week follow-up			Group	Time	Group X Time
		EM (95% CI)	Effect size	p-value	EM (95% CI)	Effect size	p-value			
VAS Hunger	Real rTMS	4.05 (3.20 - 5.10)	-0.05* (-0.37, 0.28)	0.37	-	-	-	1	1	1
VAS Hunger	Sham rTMS	4.24 (3.36 - 5.34)								
BMI	Real rTMS	40.02 (37.86 - 42.31)	0.05* (-0.04, 0.13)	1	40.32 (38.31 - 42.45)	0.03* (-0.04, 0.11)	1	1	1	1
BMI	Sham rTMS	38.21 (36.01 - 40.55)			38.96 (36.82 - 41.21)					
BES	Real rTMS	22.63 (20.71 - 24.73)	-0.03* (-0.16, 0.10)	1	21.77 (19.90 - 23.82)	-0.01* (-0.14, 0.12)	1	1	<0.001	1
BES	Sham rTMS	23.30 (21.30 - 25.48)			21.96 (20.04 - 24.07)					
DASS Global	Real rTMS	38.73 (32.17 - 46.60)	0.04* (-0.23, 0.31)	1	41.33 (34.40 - 49.65)	-0.04* (-0.30, 0.23)	1	1	1	1
DASS Global	Sham rTMS	37.28 (30.83 - 45.09)			42.87 (35.53 - 51.73)					
EDE-q	Real rTMS	2.84 (2.30 - 3.50)	0.08* (-0.22, 0.38)	1	2.88 (2.34 - 3.54)	-0.05* (-0.34, 0.24)	1	1	1	1
EDE-q	Sham rTMS	2.62 (2.1 - 3.27)			3.04 (2.47 - 3.73)					

* VAS: Visual Analog Scale; BMI: Body Mass Index; BES: Binge Eating Scale; DASS = Depression and Anxiety Stress Scale; EDE = Eating Disorder Examination questionnaire; EM: Estimated Means; CI: Confidence Interval. ** indicates a very small effect size (Cohen, 2013)

Apêndice 3. Artigo 3

Received: 20 November 2019 | Revised: 9 May 2020 | Accepted: 13 June 2020
DOI: 10.1002/erv.2758



RESEARCH ARTICLE

WILEY

Brain white matter microstructure in obese women with binge eating disorder

Nara Mendes Estella¹ | Liana Guerra Sanches² | Mara Fernandes Maranhão¹ |
Marcelo Queiroz Hoexter¹ | Ulrike Schmidt³ | Iain C. Campbell³ |
Edson Amaro Jr.² | Angélica Medeiros Claudino¹

¹Eating Disorder Program (PROATA), Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

²Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

³Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London (KCL), London, UK

Correspondence

Nara Mendes Estella, PROATA—Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Rua Maj. Maragiliano, 241, São Paulo 04017-030, SP, Brazil.
Email: naramendes@alumni.harvard.edu

Funding information

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Grant/Award Number: 448058/2014-6; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Grant/Award Number: 001; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Grant/Award Number: 2014/04258-5

Abstract

Objective: Research on potential brain circuit abnormalities in binge eating disorder (BED) is limited. Here, we assess white matter (WM) microstructure in obese women with BED.

Method: Diffusion tensor imaging data were acquired, and tract-based spatial statistics used to examine WM in women with BED who were obese ($n = 17$) compared to normal-weight (NWC) ($n = 17$) and to women who were obese (OBC) ($n = 13$). Body mass index (BMI) was a covariate in the analyses.

Results: The BED group (vs. NWC) had greater axial diffusion (AD) in the forceps minor, anterior thalamic radiation, superior and inferior longitudinal fasciculus, that is, in pathways connecting fronto-limbic regions. Microstructures differences in AD between the BED and OBC groups were seen in fronto-limbic pathways extending to temporoparietal pathways. The BED (vs. OBC) group had greater fractional anisotropy in the forceps minor and greater AD in the superior longitudinal fasciculus, cingulate gyrus, and corpus callosum, consistent with fronto-temporoparietal pathways.

Conclusion: Women with BED show WM alterations in AD in fronto-limbic and parietal pathways that are important in decision-making processes. As BMI was a covariate in the analyses, alterations in BED may be part of the pathology, but whether they are a cause or effect of illness is unclear.

KEYWORDS

binge eating disorder, diffusion tensor imaging, eating disorders, neuroimaging, obesity

1 | INTRODUCTION

Binge eating disorder (BED) is a diagnosis in DSM-5: a key symptom is binge eating, characterized by ingestion of a large amount of food, the experience of loss of control over eating, and significant distress. Approximately 40% of people with BED are obese (Hudson, Hiripi, Pope, & Kessler, 2007), and 80% are reported to meet criteria for another psychiatric disorder (Kessler et al., 2013).

Roughly 50% of people with BED report significant role impairment, for example, work productivity is less in obese individuals with binge-eating, than in those with obesity alone (Striegel, Bedrosian, & Wang, 2012). Treatment of BED often combines psychological and pharmacological interventions (Ghaderi et al., 2018); these can help individuals manage eating disorder symptoms, but tend to have little impact on weight loss (Hay et al., 2014).

Data suggest that binge eating behavior is related to alterations in neural circuitry associated with inhibitory control (Bartholdy, Dalton, O'Daly, Campbell, & Schmidt, 2016; Reiter, Heinze, Schlagenhaut, & Deserno, 2017). Similar alterations that have been reported in obesity (Gearhardt et al., 2011; Marques-Iturria et al., 2015). Altered activity in networks associated with inhibitory control and with reward have been associated with maladaptive food-related decision-making in obesity (Devoto et al., 2018). However, although maladaptive food-related decision-making may occur in BED and obesity, BED is further characterized by (a) engagement in repetitive binge eating behavior, (b) the bingeing not being generally identified as pleasant, and (c) these behaviors being associated with immediate and long-term adverse outcomes.

Functioning magnetic resonance image (fMRI) studies have reported that, in response to food pictures, people with BED show increased activity in the medial orbitofrontal cortex (Schienle, Schafer, Hermann, & Vaitl, 2009), the anterior cingulate cortex, mid-cingulate, (Aviram-Friedman, Astbury, Ochner, Contento, & Geliebter, 2018; Simon et al., 2016), and ventral striatum (Lee, Namkoong, & Jung, 2017). In general reward tasks, people with BED showed reduced cortico-striatal activity during monetary task performance (Reiter et al., 2017) and that those who persisted with binge-eating behaviors despite treatment, had reduced recruitment of the reward network in the pre-treatment period compared to those who showed post-treatment remission (Balodis, Kober, et al., 2013; Balodis et al., 2014). Hypo-activity in the ventral medial prefrontal cortex (vmPFC) and inferior frontal gyrus (IFG) have also been reported during general response inhibition tasks in BED (Balodis, Molina, et al., 2013; Hege et al., 2015). As BED and obesity are associated with substantial physiological/nutritional changes, we investigated whether WM in brain networks involved in decision-making processes were changed.

Neural activity depends on the integrity of white matter (WM) bundles. WM microstructure can be assessed using diffusion tensor imaging (DTI), which maps WM pathways using directionality and rate of water diffusion (Forkel, 2017; Mori & Zhang, 2006). Fractional anisotropy (FA) is a DTI parameter (Pierpaoli & Basser, 1996). When FA is zero, isotropic diffusion is occurring, that is, water is moving equally in all directions and when it is close to one, anisotropic diffusion is occurring, that is, there is unidirectional movement of water molecules. In general, high FA indicates coherent WM organization. Mean diffusivity (MD) is an indicator of the overall rate of the diffusion. Lower MD values indicate less water diffusion and greater physical barriers, possibly reflecting higher membrane density. Increased FA and decreased

MD are indicators of WM integrity: they are not however, sensitive to all WM alterations. WM alterations not captured by FA or MD, may be identified by parameters of higher specificity, for example, axial and radial diffusivity (RD) provide information on longitudinal and perpendicular water movement respectively and are markers of axonal and myelin microstructure (Sun, Liang, Le, et al., 2006; Winklewski et al., 2018). In general, decreased axial diffusion (AD) (i.e., along the line of the nerve fiber) reflects axonal damage; an increase in AD can be a result of greater fiber coherence or reduced axonal branching, increased radial diffusivity (RD) (i.e., movement at right angles to the line of the nerve fiber) is usually associated with reduced myelin integrity. In summary, diminished WM integrity is associated with lower FA and AD and higher MD and RD.

Alterations in WM properties in frontotemporal and limbic areas have been reported in people who are obese (Kullmann, Schweizer, Veit, Fritsche, & Preissl, 2015). In several brain regions, lower FA (i.e., associated with less WM integrity) has been inversely correlated with obesity (Ryan & Walther, 2014), although one study reported a positive correlation (Birdsill et al., 2017). Other DTI parameters have been investigated in obesity, but findings have been inconsistent (Alfaro et al., 2018).

One study that examined WM in women with BED, bulimia nervosa (BN), and normal-weight controls, reported no group differences (Schafer, Vaitl, & Schienle, 2010). In BN, which like BED, is characterized by recurrent binge-eating episodes associated with loss of control, alteration in WM has been reported. However, in BN, compensatory mechanisms to control or reduce body weight also occur, that is, a potential confound when comparing findings. In a voxel-based morphometry (VBM) study of WM in women with BN, lower FA (consistent with less intact WM bundles) was seen in the corpus callosum and the corona radiata extending to the internal capsule. This BN group also had a higher apparent diffusion coefficient (ADC) (a measure similar to MD) in areas where FA was reduced, as well as in the inferior frontal-occipital and uncinate fasciculi, that is, consistent with tracts connecting fronto-limbic regions (Mettler, Shott, Pryor, Yang, & Frank, 2013). Another study of WM microstructure in BN (He, Stefan, Teranova, Steinglass, & Marsh, 2016) used TBSS (Tract-based spatial statistics) to assess FA, MD, AD, and RD. FA was reduced and RD increased in the BN group: altered regions included fronto-limbic pathways, and pathways connecting temporoparietal regions. MD and AD did not differ between the BN and control groups. An analysis dividing the participants by age (adolescents and adults), showed differences in FA and RD only in the adolescent group with BN (compared to age-matched

controls), and higher age led to the opposite effects in FA and RD, increases in FA and decreases in RD in the same tracts (He et al., 2016). One explanation for these findings is that, DTI parameters may lack sensitivity to identify potential differences between the groups as age increases, that is, WM coherence is naturally less intact.

In the present study, we assessed WM microstructure in women with BED who were obese, compared to normal weight control women (NWC) and to women with obesity only (OBC). We hypothesized that those with BED would show WM alterations in pathways involved in reward and inhibitory control circuitry (i.e., self-regulation), compared (a) to NWC and (b) to those who are obese.

2 | METHOD

2.1 | Participants

Participants were recruited via a clinical trial investigating the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on obese women with BED. Enrollment occurred during 2016–2018. Recruitment involved flyers at health clinics, general hospitals, and university campuses, as well as internet campaigns. Inclusion criteria were: right-handed females, aged 18–55 years. Body mass index (BMI) criteria were: BED: $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$; OBC: $\text{BMI} \geq 27.5 \text{ kg/m}^2$; and NWC: $\text{BMI} \geq 18.5 < 25 \text{ kg/m}^2$. The more lenient BMI criterion for OBC compared to BED participants was chosen for practical reasons. For the BED group, a DSM-5 diagnosis of BED was required. Exclusion criteria were psychiatric or medical conditions requiring immediate care, pregnancy, lactation and contraindications for neuroimaging. Additional exclusion criteria were current (or within past 3 months) use of psychotropic drugs (except antidepressants at a stable dose for at least 1 month), anti-obesity drugs (or drugs known to reduce weight), being in treatment for an eating disorder (ED) or in a weight loss program; or conditions that may alter weight (e.g., diabetes mellitus, Cushing's or Turner's syndromes), and substance dependence. Exclusion criteria for the control groups also included: past or current ED diagnosis and bariatric surgery. Written informed consent was obtained from all participants, and procedures were conducted in line with the Declaration of Helsinki (World Medical, 2013). The protocol was approved by the Research Ethics Committees of Universidade Federal de São Paulo and Hospital Israelita Albert Einstein.

Seventy participants completed the imaging protocol (BED = 39, NWC = 17, OBC = 14). Data from one OBC participant were excluded due to an artifact. Due to the

heterogeneity of the BED sample, a sub-sample of BED participants was used for the current neuroimaging study. Seventeen of 39 women with a diagnosis of BED ($n = 17$) were matched to the NWC ($n = 17$) participants who were closest in age and to the OBC ($n = 13$) participants who were the most similar in BMI and age.

2.2 | Procedures and measures

All procedures and assessments were conducted in a hospital setting. Participants completed a medical clinical history interview; hematological data, menstrual information and anthropometric measures were recorded. Structured interviews were conducted by psychiatrists using the Mini-International Neuropsychiatric Interview version seven (Sheehan, Lecrubier, & Baker, 2014). Modifications to the coding of all disorders were done to accord with DSM-5 diagnoses. Handedness was assessed primarily using a self-reported questionnaire and by study staff observation. Participants considered eligible returned within 2 weeks when a semi-structured interview, the Eating Disorder Examination (EDE) (Fairburn, 2008), was conducted by a psychologist following DSM-5 guidelines. Frequency of binge-eating episodes during the previous month was recorded as a measure of symptom severity. The EDE interview was conducted with all participants: in the control group, it was used to exclude ED diagnoses.

Participants meeting inclusion criteria were invited for a third visit within 2 weeks. They completed the neuroimaging exam and self-report questionnaires, including the Loss of Control over Eating Scale (LOCES) (Latner, Mond, Kelly, Haynes, & Hay, 2014; Luz et al., 2016) which examines severity of loss of control during binge-eating episodes in the past month.

2.3 | MRI acquisition and pre-processing

MRI data were acquired on a 3.0 Tesla MR system (Siemens® Prisma-fit), equipped with a 20-channel head coil and a gradient of 80mT/m and incremental ratio 200mT/m/s. Image analysis was conducted using the FSL Diffusion Toolbox (version 5.0) (www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/) (Smith et al., 2004). Parameters were: repetition time = 7,400 ms; echo time = 73 ms; axial in plane acquisition 128×128 ; field of view = 256 mm; slice thickness = 2 mm, and a total of 60 contiguous slices with a 2 mm isotropic voxel resolution. Total acquisition time was ~30 min. Seven minutes was devoted to DTI data collection. Neuroimaging occurred during the third appointment between 1 p.m. and 4 p.m. Participants ate

a light lunch meal between 11 a.m. and 1 p.m. Head motion corrections were performed using Eddy Current Corrections. The b_0 images were extracted and used to create a brain mask (Brain Extraction Tool). Diffusion tensor metrics were fitted (dtfit) and used to compute information on diffusion tensor components: FA, diagonal tensor elements (λ_1 , λ_2 and λ_3) (Song et al., 2002).

2.4 | Tract-based spatial statistics analysis

Images were registered to the FMRIB58_FA template, which is transformed into MNI152 standard space. FA images were averaged (4D mean FA maps) and used to create a WM FA “skeleton,” thresholded at $FA > 0.2$ and representing the maximal local FA value of all WM tracts common to all groups (“mean FA skeleton”). Each participant’s FA maps were aligned into a common space using the non-linear registration tool FNIRT (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2007), which uses a b-spline representation of the registration warp field (Rueckert et al., 1999). Finally, normalized FA data were projected on to the skeleton taking on the nearest maximum FA value and used for the TBSS analyses. The same process using non-linear registration to the additional maps (MD, AD, and RD) was conducted for additional TBSS analysis (Smith et al., 2006). Diffusion-weighted acquisition was based on 30 directions gradient coding with $b = 1,000$ s/mm². Six $b = 0$ images were acquired intermixed with the gradient coding scheme.

To account for a potential effect of BMI, two-sample, unpaired t -tests with BMI as a covariate, assessed differences between groups. Permutation (10,000) analysis

using FSL randomized with threshold-free cluster enhancement (TFCE) correction was performed, and two-dimensional optimization was conducted for the statistical inferences. Cluster significance was tested at $p \leq .05$ with family-wise error (FWE) rate correction and labeled using the Johns Hopkins University WM tractography atlas (Mori et al., 2008; Wakana, Jiang, Nagae-Poetscher, van Zijl, & Mori, 2004). In addition, the same analysis was conducted without covariance of BMI.

2.5 | Statistical analysis

Demographic and clinical data inferences and post hoc tests were performed using SPSS (Mac, v. 23) statistics software. Assumptions for statistical tests were checked, and appropriate inferences conducted. One-way analysis of variance was used to investigate demographic and clinical differences between groups. Percentages on psychiatric medication and oral contraceptives were calculated, and Fisher’s exact test of proportions was used to test variations between groups.

3 | RESULTS

3.1 | Demographic and clinical characteristics

Data are presented in Table 1. Groups were matched for age. A total of 47 women participated in the study (BED = 17, NWC = 17, OBC = 13). As expected, the BMI of the BED and OBC groups was significantly higher than that of the NWC group, but there were no statistically

TABLE 1 Characteristics of participants

	BED ($n = 17$) $M \pm SD$	OBC ($n = 13$) $M \pm SD$	NWC ($n = 17$) $M \pm SD$	One-way ANOVA statistic ($df = 2$) p -value		Partial eta squared ^b
Age (years)	33.82 $\pm$ 7.2	38.03 $\pm$ 9.7	34.70 $\pm$ 11.0	$F = 0.90$	.41	0.039
BMI (kg/m ²)	36.07 $\pm$ 0.8*	33.64 $\pm$ 4.7*	22.50 $\pm$ 2.0*	$F = 112.51$	<.001 BED>NWC OBC > NWC	0.836
Education (years)	14.12 $\pm$ 1.5	14.53 $\pm$ 1.3	14.07 $\pm$ 1.6	$F = 0.66$	.52	0.029
LOCES ^a	85.58 $\pm$ 10.8*	44.90 $\pm$ 16.5*	35.58 $\pm$ 12.2*	$H = 31.44^c$	<.001 BED>OBC BED>NWC	0.715
BEE	21.47 $\pm$ 19.39	n/a	n/a	n/a	n/a	

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BED, binge eating disorder; BEE, binge eating episodes; BMI, body mass index; LOCES, loss of control over eating scale; NWC, normal weight control; OBC, obese control group.

^aData not available for two women in the obese control group.

^bNon-parametric Kruskal Wallis for rank means and eta squared used for group comparisons and effect size estimation.

^cSignificant p -values $\leq .01$ are presented after Bonferroni correction.

significant differences in BMI between the BED and OBC groups. The BED group scored higher on the LOCES scale than the NWC and OBC groups. Use of psychotropic medication or oral contraceptives and menstrual cycle status did not differ between groups (Tables S1 and S2).

3.2 | TBSS voxel-based data

Data are summarized in Table 2 and Figure 1. TBSS data (with BMI covariance) showed differences between the BED and the OBC groups for FA and AD, and differences in AD between the BED and NWC groups. No group differences in MD or RD measures were seen. No differences were identified between the OBC and NWC groups.

A number of pathways differed between the BED and NWC groups: this included WM bundles connecting fronto-limbic regions. The BED (vs. NWC) showed greater AD in the forceps minor, superior and inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus, anterior thalamic radiation, and forceps major.

The BED and the OBC groups differed mostly in pathways connecting fronto-limbic and parietal regions. Specifically, the BED group showed greater FA in the forceps

minor and greater AD in the superior longitudinal fasciculus, cingulate gyrus, and corpus callosum compared to the OBC group. Overall, findings from TBSS data with and without BMI covariance were similar; however, without covariance of BMI (Table S3), additional differences between the BED and the OBC and NWC groups emerged, including differences that extended to a greater number of WM pathways and differences identified by other DTI parameters (i.e., RD and MD).

4 | DISCUSSION

Our study provides data on WM microstructure in women with BED. Differences in AD between the BED and NWC groups were present in pathways connecting fronto-limbic regions. Differences in AD and FA between the BED and OBC groups extended to pathways connecting temporoparietal structures. Briefly, in people with BED, FA and AD were increased indicating altered microstructure organization in pathways involved in decision-making. When BMI was not a covariate, additional differences between BED vs. OBC and NWC groups were identified (i.e., extending to more pathways and additional DTI parameters): MD, AD and RD were

TABLE 2 Tract-based spatial statistics voxel-wise (with BMI covariance) differences between individuals with binge eating disorder, obese and normal weight groups

Pathways/regions	<i>H</i>	<i>k</i>	Effect size Cohen's <i>d</i>	<i>p</i> -FWE	MNI coordinates			
					<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
Fractional anisotropy: OBC < BED								
Forceps minor		7,229	0.61	<.05	72	161	82	
Axial diffusivity: OBC < BED								
Superior longitudinal fasciculus	L	80	0.38	<.05	109	108	112	
Superior longitudinal fasciculus and cortical tract	L	78	0.52	<.05	111	92	112	
Cingulum (cingulate gyrus)	L	54	0.51	<.05	106	93	103	
Corpus callosum body		48	0.39	<.05	104	113	105	
Corpus callosum splenium	L	15	0.49	<.05	107	83	96	
Axial diffusivity: NWC < BED								
Forceps minor and superior longitudinal fasciculus	R	7,416	0.39	<.05	70	149	107	
Inferior longitudinal fasciculus	L	123	0.00	<.05	113	64	102	
Anterior thalamic radiation	R	32	0.00	<.05	71	75	118	
Forceps major, inferior longitudinal fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus and anterior thalamic radiation	L	8	0.05	<.05	118	59	90	

Note: Pathways/regions are white matter tracts overlapping with clusters, localized using the John Hopkins University white matter tractography atlas. Hemisphere (*H*): right (R) or left (L), cluster size (*k*), (*p*-FWE ≤ .05) and corresponding MNI coordinates are also reported.

Abbreviations: BED, binge eating disorder; BMI, body mass index; NWC; normal weight control; OBC, obese control group.

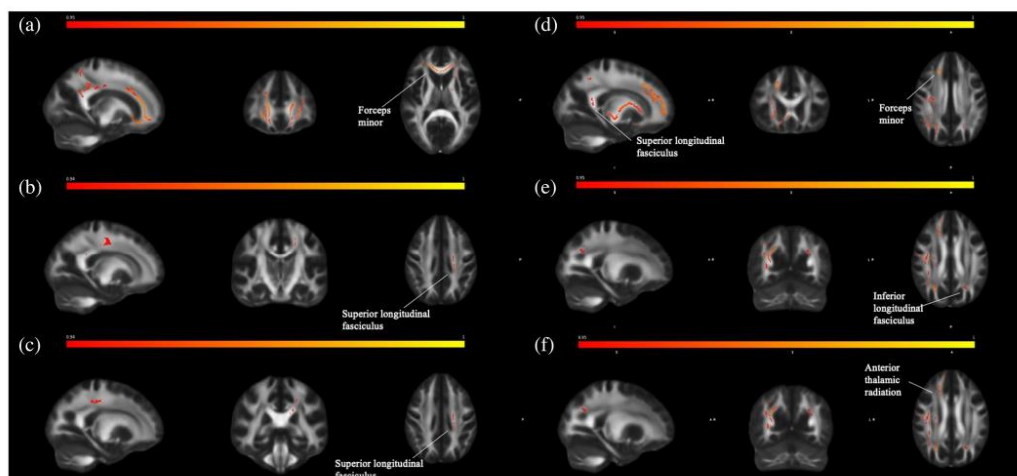


FIGURE 1 Contrast of color maps with significant peak cluster (displayed in red) of the binge eating disorder (BED) group compared to the obese control group (OBC) and normal weight control group (NWC) controlled by BMI as demonstrated by tract-based spatial statistics analysis. (a) FA contrast of color maps BED > OBC, significant peak cluster was observed in the forceps minor region. (b) AD contrast of color maps BED > OBC, significant peak clusters were observed in the superior longitudinal fasciculus (c) and in the superior longitudinal fasciculus and cortical track. (d) AD contrast of color maps BED > NWC, significant peak clusters were observed in the forceps minor region and superior longitudinal fasciculus. (e) inferior longitudinal fasciculus, (f) and the anterior thalamic radiation. A permutation-based test was used, with the number of permutations set at 10,000. The threshold for significance was set at $p \leq .05$, corrected for multiple comparisons, with a threshold-free cluster enhancement approach. Significant clusters ($p \leq .05$, family-wise error corrected). Color bars (red-yellow spectrum) represent the confidence interval. Sagittal, coronal and axial images are presented in radiological convention (right, left)

increased in BED. Differences between OBC and NWC were only identified when BMI was not a covariate in the analysis and are in agreement with data from studies of obesity (Kullmann et al., 2015). For more details, see Table S4.

In BED, the altered WM bundles seen in fronto-limbic and temporal-parietal regions match reports of WM differences in people who are obese. Differences are in pathways involved in reward appraisal, and other aspects of decision-making, implicated in BED. As we corrected for BMI, WM changes specific to the BED group may be part of BED pathology.

In the BED group (vs. the OBC group), we identified increased FA in the forceps minor, a WM bundle that connects lateral and medial regions of the frontal lobes and which is involved in flexible cognitive responses (Blair, Leibenluft, & Pine, 2014). There are reports of an association between decreased FA in several WM pathways and obesity (Kullmann et al., 2015). Nonetheless, our data partially agree with studies of obesity, that is, lower FA was identified in the OBC vs. BED comparison and may reflect a distinction between groups independent of BMI. Moreover, differences between the OBC vs.

NWC group was only identified when BMI was not a covariate in the analysis. In comparison to the NWC group, FA was decreased in the OBC in the corpus callosum and RD increased in several tracts. These findings match those in studies of obesity (Bender & Raz, 2015; Karlsson et al., 2013; Papageorgiou et al., 2017).

Reduced FA (consistent with less WM coherence) in the forceps minor and corpus callosum has been reported in BN (He et al., 2016; Mettler et al., 2013). Our data may differ from those of Mettler et al. (2013) possibly because they compared women with BN to those at a normal weight and they used voxel-based morphometry as opposed to TBSS. He et al. (2016) reported that decreased FA in the corpus callosum (the forceps minor is part of the anterior corpus callosum) was present only in an adolescent sub-group of people with BN and not in their adult sample; this may also partially explain why it differed from our findings. However, they also report that in the BN group, higher Stroop interference (reflecting decreased inhibitory control) was associated with increases in FA in frontotemporal-parietal pathways (including forceps minor). These authors proposed that it might be associated with impaired self-regulation in the

BN group. Thus, the increase in FA in our BED group appears consistent with the findings in BN that is, increases in FA being associated with greater symptomatology (binge-eating episodes) and greater Stroop inferences effect. It suggests that, as in BN, FA increases in the forceps minor in BED may also reflect self-regulation difficulties.

Restrictions in water movement are generally associated with organized microstructure (increases in FA and AD and decreases in MD and RD). However, obesity has some features of low-grade inflammation (Cooke, Connaughton, Lyons, McMorrow, & Roche, 2016; Misra et al., 2008; Russell et al., 2010), which could alter tissue microstructure (Rosano, Marsland, & Gianaros, 2012) and complicate interpretation of DTI parameters. For example, obesity may lead to axonal and myelin losses and changes in cellular function (Aung, Mar, & Benzinger, 2013; Sun, Liang, Trinkaus, et al., 2006; Sun, Liang, Le, et al., 2006; Xie et al., 2010). Such changes can lead to states in which water diffusion is restricted due to factors that may be captured by DTI parameters as apparently coherent microstructure organization (e.g., increases in AD), even when this may not be the case (Armstrong, Mierzwa, Marion, & Sullivan, 2016). In such scenarios, TBSS often overestimates AD and devalues RD (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013; Winklewski et al., 2018) and may still indicate WM deterioration (Mori & Zhang, 2006). This may be a reason why differences between the groups were not observed for RD when BMI was a covariate.

Increased FA is consistent with a more intact microstructure: increased AD provides information on axonal microarchitecture. The BED group (compared to OBC and NWC groups) had increased AD in several WM fiber clusters, mainly those with fronto-limbic connections. In the BED group, there was also increased AD in clusters of the superior (vs. OBC) and inferior longitudinal fasciculi (vs. NWC), pathways involved in inhibitory control and decision-making (Makris et al., 2005). This is broadly consistent with reports of a correlation between AD in the superior longitudinal fasciculus and BMI (Xu, Li, Lin, Sinha, & Potenza, 2013). It suggests that although AD increases in this pathway have been reported to be correlated with higher BMI, the AD increase is observed even when BMI is a covariate. It is possible that pathways involved in executive functions are less intact in the BED group compared to the OBC group, that is, they may go beyond the effects of BMI. This proposal is partially supported by behavioral studies. For example, individuals with BED are reported to have deficits in executive function (Blume, Schmidt, & Hilbert, 2018; Cordova, Schiavon, Busnello, & Reppold, 2017), compared to weight-matched obese controls.

In the BED vs. the OBC group, greater AD was also identified in the corpus callosum, mainly the cingulate gyrus. The cingulum enables communication between frontal, parietal, and temporal regions and within the limbic system. It is involved in attentional control, memory association, and decision-making (Heilbronner & Haber, 2014). Our findings are in partial agreement with a report that hypertensive obese individuals, (compared to a normotensive obese group), showed increases in AD in several tracts, including the superior longitudinal fasciculus and cingulum gyrus (Carnevale et al., 2018); these were all increased in our BED group. Carnevale et al. (2018) also reported that these alterations were associated with impaired executive function (i.e., information retention and working memory) and independent of BMI.

There are reports of altered activity in fronto-temporal and parietal regions in BED. In response to food stimuli, people with BED showed hyper-reactivity in the cingulate, superior temporal, medial and inferior frontal gyri (Aviram-Friedman et al., 2018), the midcingulate cortex (Simon et al., 2016), and medial OFC (Schienle et al., 2009). Furthermore, in response to non-food reward stimuli, people with BED showed hypo-reactivity in similar regions, including the ventral and dorsal striatum, superior temporal gyrus, and inferior temporal gyrus (Balodis, Kober, et al., 2013). These regions are part of the reward circuitry (Haber & Knutson, 2010), and thus in BED, microstructural alterations in pathways connecting fronto-limbic and parietal regions, may be associated with changes in reward-related structural organization.

The BED group was characterized by increases in AD in pathways involved in decision-making, and for adjusting behavior based on the current internal and external states to achieve an optimal outcome (e.g., avoid recurrent binge-eating episodes). During reward appraisal, the OFC relies on information from limbic regions and pathways including the cingulum, anterior thalamic radiation, forceps minor, and inferior longitudinal fasciculus (Coenen, Panksepp, Hurwitz, Urbach, & Madler, 2012; Wise, 2006). These bundles enable communication with and within the OFC (i.e., vmPFC) and, for example, enhance capacity to disengage from rewarding behavior when contingencies change (Mamiya, Richards, & Kuhl, 2018; Reber et al., 2017; Rudebeck & Murray, 2014; Wright, Vann, Aggleton, & Nelson, 2015). In accord with this, a study in normal-weight individuals reported that higher accuracy in food energy estimation was associated with increased coupling between the fusiform gyrus (located in the temporal portion of the inferior longitudinal fasciculus), the vmPFC, and cingulum (DiFeliceantonio et al., 2018), i.e., appraisal and updating of the value of food and the decision to act involves communication between these regions. The forceps minor,

anterior thalamic radiation, and inferior longitudinal fasciculus cross through the OFC/vmPFC (Hau et al., 2016; Martino et al., 2011) and increased AD in these pathways and in the cingulum was identified in our BED group. Although imaging studies in BED are limited, our data may be further supported by one study describing altered activity in similar brain regions. Reiter et al. (2017) used a computational model to investigate reward-learning and decision-making impairment in BED. They report that individuals with BED showed hypo-reactivity in the vmPFC/OFC, which was also associated with increases in exploratory choices even when the probability of gain was low (Reiter et al., 2017), and may indicate compromised decision-making capacity.

Based on our data, we propose that in BED, WM alterations in AD and FA in pathways connecting fronto-limbic and temporal-parietal regions may be associated with repetitive difficulties during processes of eating-related decisions (Bissonette & Roesch, 2016; Ostlund & Balleine, 2005; Steward et al., 2019).

This study has some limitations. Participants were all women. Secondly, our sample size was small compared to many neuroimaging studies: however, the majority of the effect sizes were modest rather than small. We did not investigate any potential effects of psychotropic medication and psychiatric comorbidity on DTI parameters: however, the proportion of participants taking medications was small and did not differ between the groups. Potential effect of oral contraceptive use, and menstrual status, as well as depression and anxiety symptoms, were not investigated, but, again, these factors were proportionally distributed across groups. Metabolic and inflammatory biomarkers were not investigated, but should be in future mechanistic studies. Lastly, we used an exploratory whole-brain analysis to assess WM microstructure, but future studies could use a hypothesis-driven region of interest analysis for example, targeting WM bundles with fronto-limbic connections.

In conclusion, our data indicate that the BED group (compared to NWC) have WM alterations, FA and AD increases, in fronto-limbic and parietal pathways involved in reward processes and self-regulatory abilities (Bissonette & Roesch, 2016; Ostlund & Balleine, 2005; Steward et al., 2019). WM differences between the BED and OBC groups are consistent with BED and obesity being different conditions. Why these WM alterations are present is unclear. There is an issue of cause and effect which will require longitudinal investigations.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all the study participants. We are thankful for the logistical and technical support received from

Hospital Israelita Albert Einstein, especially Bruna Portes da Silva for imaging acquisition, and also Karina Dias Correia and Alda Fernandes de Castro for their support with patient care. This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (2014/04258-5) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) (448058/2014-6) awarded to AMC. The study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES). – Finance code 001, awarded to NME and MM. US is supported by a National Institute of Health Research (NIHR) Senior Investigator Award. IC and US receive salary support from the NIHR Biomedical Research Centre (BRC) at South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the NHS, the NIHR or the Department of Health.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare.

ORCID

Nara Mendes Estella  <https://orcid.org/0000-0002-4050-6968>

Ulrike Schmidt  <https://orcid.org/0000-0003-1335-1937>

REFERENCES

- Alfaro, F. J., Gavrieli, A., Saade-Lemus, P., Lioutas, V. A., Upadhyay, J., & Novak, V. (2018). White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: A review of diffusion tensor imaging. *Metabolism*, 78, 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009>
- Andersson, J. L. R., Jenkinson M, Smith, S. (2007). *Non-linear registration aka Spatial normalisation* (FMRIB Tech. Rep. TR07JA2). Retrieved from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep
- Armstrong, R. C., Mierzwa, A. J., Marion, C. M., & Sullivan, G. M. (2016). White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. *Experimental Neurology*, 275(Pt 3), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.02.011>
- Aung, W. Y., Mar, S., & Benzinger, T. L. (2013). Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging in Medicine*, 5(5), 427–440. <https://doi.org/10.2217/iim.13.49>
- Aviram-Friedman, R., Astbury, N., Ochner, C. N., Contento, I., & Geliebter, A. (2018). Neurobiological evidence for attention bias to food, emotional dysregulation, disinhibition and deficient somatosensory awareness in obesity with binge eating disorder. *Physiology & Behavior*, 184, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.003>
- Balodis, I. M., Grilo, C. M., Kober, H., Worhunsky, P. D., White, M. A., Stevens, M. C., ... Potenza, M. N. (2014). A pilot study linking reduced fronto-striatal recruitment during reward processing to persistent bingeing following treatment for binge-eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, 47(4), 376–384. <https://doi.org/10.1002/eat.22204>

- Balodis, I. M., Kober, H., Worhunsky, P. D., White, M. A., Stevens, M. C., Pearson, G. D., ... Potenza, M. N. (2013). Monetary reward processing in obese individuals with and without binge eating disorder. *Biological Psychiatry*, 73(9), 877–886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.014>
- Balodis, I. M., Molina, N. D., Kober, H., Worhunsky, P. D., White, M. A., Rajita, S., ... Potenza, M. N. (2013). Divergent neural substrates of inhibitory control in binge eating disorder relative to other manifestations of obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 21(2), 367–377. <https://doi.org/10.1002/oby.20068>
- Bartholdy, S., Dalton, B., O'Daly, O. G., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the relationship between eating, weight and inhibitory control using the stop signal task. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 35–62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.010>
- Bender, A. R., & Raz, N. (2015). Normal-appearing cerebral white matter in healthy adults: Mean change over 2 years and individual differences in change. *Neurobiology of Aging*, 36(5), 1834–1848. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.001>
- Birdsill, A. C., Oleson, S., Kaur, S., Pasha, E., Ireton, A., Tanaka, H., & Hale, A. (2017). Abdominal obesity and white matter microstructure in midlife. *Human Brain Mapping*, 38(7), 3337–3344. <https://doi.org/10.1002/hbm.23576>
- Bissonette, G. B., & Roesch, M. R. (2016). Neurophysiology of reward-guided behavior: Correlates related to predictions, value, motivation, errors, attention, and action. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 27, 199–230. https://doi.org/10.1007/7854_2015_382
- Blair, R. J., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2014). Conduct disorder and callous-unemotional traits in youth. *The New England Journal of Medicine*, 371(23), 2207–2216. <https://doi.org/10.1056/nejmra1315612>
- Blume, M., Schmidt, R., & Hilbert, A. (2018). Executive functioning in obesity, food addiction, and binge-eating disorder. *Nutrients*, 11(1), E–54. <https://doi.org/10.3390/nu11010054>
- Carnevale, L., D'Angelosante, V., Landolfi, A., Grillea, G., Selvetella, G., Storto, M., ... Carnevale, D. (2018). Brain MRI fiber-tracking reveals white matter alterations in hypertensive patients without damage at conventional neuroimaging. *Cardiovascular Research*, 114, 1536–1546. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy104>
- Coenen, V. A., Panksepp, J., Hurwitz, T. A., Urbach, H., & Madler, B. (2012). Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): Imaging of two major sub-cortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(2), 223–236. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11080180>
- Cooke, A. A., Connaughton, R. M., Lyons, C. L., McMorrow, A. M., & Roche, H. M. (2016). Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. *European Journal of Pharmacology*, 785, 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.021>
- Cordova, M. E., Schiavon, C. C., Busnello, F. M., & Reppold, C. T. (2017). Nutritional and neuropsychological profile of the executive functions on binge eating disorder in obese adults. *Nutrición Hospitalaria*, 34(5), 1448–1454. <https://doi.org/10.20960/nh.1151>
- Devoto, F., Zapparoli, L., Bonandrini, R., Berlingeri, M., Ferrulli, A., Luzi, L., ... Paulesu, E. (2018). Hungry brains: A meta-analytical review of brain activation imaging studies on food perception and appetite in obese individuals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 94, 271–285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.017>
- DiFeliceantonio, A. G., Coppin, G., Rigoux, L., Edwin Thanarajah, S., Dagher, A., Tittgemeyer, M., & Small, D. M. (2018). Supra-additive effects of combining fat and carbohydrate on food reward. *Cell Metabolism*, 28, 33–44.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.018>
- Fairburn, C. G. (2008). *Cognitive behavior therapy and eating disorders*. New York, NY: Guilford Press.
- Forkel, S., & Catani, M. (2017). Structural Neuroimaging. In Annette de Groot & Peter Hagoort (Eds.), *Research methods in psycholinguistics and neurobiology of language: A practical guide* (pp. 288–308–Hagoort). New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.
- Gearhardt, A. N., Yokum, S., Orr, P. T., Stice, E., Corbin, W. R., & Brownell, K. D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 808–816. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.32>
- Ghaderi, A., Odeberg, J., Gustafsson, S., Rastam, M., Brolund, A., Pettersson, A., & Parling, T. (2018). Psychological, pharmacological, and combined treatments for binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 6, e5113. <https://doi.org/10.7717/peerj.5113>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hau, J., Sarubbo, S., Perchey, G., Crivello, F., Zago, L., Mellet, E., ... Petit, L. (2016). Cortical terminations of the inferior Fronto-occipital and uncinate fasciculi: Anatomical stem-based virtual dissection. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10, 58. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00058>
- Hay, P., Chinn, D., Forbes, D., Madden, S., Newton, R., Sugener, L., ... New Zealand College of Psychiatrists. (2014). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(11), 977–1008. <https://doi.org/10.1177/0004867414555814>
- He, X., Stefan, M., Terranova, K., Steinglass, J., & Marsh, R. (2016). Altered White matter microstructure in adolescents and adults with bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 41(7), 1841–1848. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.354>
- Hege, M. A., Stingl, K. T., Kullmann, S., Schag, K., Giel, K. E., Zipfel, S., & Preissl, H. (2015). Attentional impulsivity in binge eating disorder modulates response inhibition performance and frontal brain networks. *International Journal of Obesity*, 39(2), 353–360. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.99>
- Heilbronner, S. R., & Haber, S. N. (2014). Frontal cortical and sub-cortical projections provide a basis for segmenting the cingulum bundle: Implications for neuroimaging and psychiatric disorders. *The Journal of Neuroscience*, 34(30), 10041–10054. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5459-13.2014>
- Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G., Jr., & Kessler, R. C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*, 61(3), 348–358. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.040>

- Karlsson, H. K., Tuulari, J. J., Hirvonen, J., Lepomaki, V., Parkkola, R., Hiltunen, J., ... Nummenmaa, L. (2013). Obesity is associated with white matter atrophy: A combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity (Silver Spring)*, 21(12), 2530–2537. <https://doi.org/10.1002/oby.20386>
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., ... Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(9), 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
- Kullmann, S., Schweizer, F., Veit, R., Fritsche, A., & Preissl, H. (2015). Compromised white matter integrity in obesity. *Obesity Reviews*, 16(4), 273–281. <https://doi.org/10.1111/obr.12248>
- Latner, J. D., Mond, J. M., Kelly, M. C., Haynes, S. N., & Hay, P. J. (2014). The loss of control over eating scale: Development and psychometric evaluation. *The International Journal of Eating Disorders*, 47(6), 647–659. <https://doi.org/10.1002/eat.22296>
- Lee, J. E., Namkoong, K., & Jung, Y. C. (2017). Impaired prefrontal cognitive control over interference by food images in binge-eating disorder and bulimia nervosa. *Neuroscience Letters*, 651, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.054>
- Luz, F. Q., Sainsbury, A., Estella, N. M., Cogo, H., Touyz, S. W., Palavras, M. A., ... Hay, P. (2016). An empirical evaluation of the translation to Brazilian Portuguese of the Loss of Control over Eating Scale (LOCES). *Archives of Clinical Psychiatry*, 42(1), 1–5. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000071>
- Makris, N., Kennedy, D. N., McInerney, S., Sorensen, A. G., Wang, R., Caviness, V. S., Jr., & Pandya, D. N. (2005). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cerebral Cortex*, 15(6), 854–869. <https://doi.org/10.1093/cercor/bbh186>
- Mamiya, P. C., Richards, T. L., & Kuhl, P. K. (2018). Right forceps minor and anterior thalamic radiation predict executive function skills in young bilingual adults. *Frontiers in Psychology*, 9, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00118>
- Marques-Iturria, I., Scholtens, L. H., Garolera, M., Pueyo, R., Garcia-Garcia, I., Gonzalez-Tartiere, P., ... van den Heuvel, M. P. (2015). Affected connectivity organization of the reward system structure in obesity. *NeuroImage*, 111, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.012>
- Martino, J., De Witt Hamer, P. C., Vergani, F., Brogna, C., de Lucas, E. M., Vazquez-Barquero, A., ... Duffau, H. (2011). Cortex-sparing fiber dissection: An improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *Journal of Anatomy*, 219(4), 531–541. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01414.x>
- Mettler, L. N., Shott, M. E., Pryor, T., Yang, T. T., & Frank, G. K. (2013). White matter integrity is reduced in bulimia nervosa. *The International Journal of Eating Disorders*, 46(3), 264–273. <https://doi.org/10.1002/eat.22083>
- Misra, M., Bredella, M. A., Tsai, P., Mendes, N., Miller, K. K., & Klibanski, A. (2008). Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 295(2), E385–E392. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00052.2008>
- Mori, S., Oishi, K., Jiang, H., Jiang, L., Li, X., Akhter, K., ... Mazziotta, J. (2008). Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*, 40(2), 570–582. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.035>
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 51(5), 527–539. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.012>
- Ostlund, S. B., & Balleine, B. W. (2005). Lesions of medial prefrontal cortex disrupt the acquisition but not the expression of goal-directed learning. *The Journal of Neuroscience*, 25(34), 7763–7770. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1921-05.2005>
- Papageorgiou, I., Astrakas, L. G., Xydis, V., Alexiou, G. A., Bargiotas, P., Tzarouchi, L., ... Argyropoulou, M. I. (2017). Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A diffusion tensor imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 37, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.11.018>
- Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36(6), 893–906. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8946355>
- Reber, J., Feinstein, J. S., O'Doherty, J. P., Liljeholm, M., Adolphs, R., & Tranel, D. (2017). Selective impairment of goal-directed decision-making following lesions to the human ventromedial prefrontal cortex. *Brain*, 140(6), 1743–1756. <https://doi.org/10.1093/brain/awx105>
- Reiter, A. M., Heinze, H. J., Schlagenhaut, F., & Deserno, L. (2017). Impaired flexible reward-based decision-making in binge eating disorder: Evidence from computational modeling and functional neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, 42(3), 628–637. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.95>
- Rosano, C., Marsland, A. L., & Gianaros, P. J. (2012). Maintaining brain health by monitoring inflammatory processes: A mechanism to promote successful aging. *Aging and Disease*, 3(1), 16–33. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500269>
- Rudebeck, P. H., & Murray, E. A. (2014). The orbitofrontal oracle: Cortical mechanisms for the prediction and evaluation of specific behavioral outcomes. *Neuron*, 84(6), 1143–1156. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.049>
- Rueckert, D., Sonoda, L. I., Hayes, C., Hill, D. L., Leach, M. O., & Hawkes, D. J. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(8), 712–721. <https://doi.org/10.1109/42.796284>
- Russell, M., Mendes, N., Miller, K. K., Rosen, C. J., Lee, H., Klibanski, A., & Misra, M. (2010). Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(3), 1247–1255. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1475>
- Ryan, L., & Walther, K. (2014). White matter integrity in older females is altered by increased body fat. *Obesity (Silver Spring)*, 22(9), 2039–2046. <https://doi.org/10.1002/oby.20815>
- Schafer, A., Vaitl, D., & Schienle, A. (2010). Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *NeuroImage*, 50(2), 639–643. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.063>
- Schienle, A., Schafer, A., Hermann, A., & Vaitl, D. (2009). Binge-eating disorder: Reward sensitivity and brain activation to

- images of food. *Biological Psychiatry*, 65(8), 654–661. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., & Baker, R. (2014). *Mini international neuropsychiatric interview*. Retrieved from <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/mini-international-neuropsychiatric-interview>
- Simon, J. J., Skunde, M., Walther, S., Bendszus, M., Herzog, W., & Friederich, H. C. (2016). Neural signature of food reward processing in bulimic-type eating disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(9), 1393–1401. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw049>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(Suppl 1), S208–S219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>
- Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A Hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 31. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Song, S. K., Sun, S. W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, 17(3), 1429–1436 Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414282>
- Steward, T., Pico-Perez, M., Mestre-Bach, G., Martinez-Zalacain, I., Sunol, M., Jimenez-Murcia, S., ... Fernandez-Aranda, F. (2019). A multimodal MRI study of the neural mechanisms of emotion regulation impairment in women with obesity. *Translational Psychiatry*, 9(1), 194. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0533-3>
- Striegel, R. H., Bedrosian, R., & Wang, C. (2012). Comparing work productivity in obesity and binge eating. *The International Journal of Eating Disorders*, 45(8), 995–998. <https://doi.org/10.1002/eat.22069>
- Sun, S. W., Liang, H. F., Le, T. Q., Armstrong, R. C., Cross, A. H., & Song, S. K. (2006). Differential sensitivity of in vivo and ex vivo diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. *NeuroImage*, 32(3), 1195–1204. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.212>
- Sun, S. W., Liang, H. F., Trinkaus, K., Cross, A. H., Armstrong, R. C., & Song, S. K. (2006). Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magnetic Resonance in Medicine*, 55(2), 302–308. <https://doi.org/10.1002/mrm.20774>
- Wakana, S., Jiang, H., Nagae-Poetscher, L. M., van Zijl, P. C., & Mori, S. (2004). Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*, 230(1), 77–87. <https://doi.org/10.1148/radiol.2301021640>
- Winklewski, P. J., Sabisz, A., Naumczyk, P., Jodzio, K., Szurawska, E., & Szarmach, A. (2018). Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes-what do we know? *Frontiers in Neurology*, 9, 92. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00092>
- Wise, R. A. (2006). Role of brain dopamine in food reward and reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 361(1471), 1149–1158. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1854>
- World Medical, A. (2013). World Medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wright, N. F., Vann, S. D., Aggleton, J. P., & Nelson, A. J. (2015). A critical role for the anterior thalamus in directing attention to task-relevant stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 35(14), 5480–5488. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4945-14.2015>
- Xie, M., Tobin, J. E., Budde, M. D., Chen, C. I., Trinkaus, K., Cross, A. H., ... Armstrong, R. C. (2010). Rostrocaudal analysis of corpus callosum demyelination and axon damage across disease stages refines diffusion tensor imaging correlations with pathological features. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 69(7), 704–716. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3181e3de90>
- Xu, J., Li, Y., Lin, H., Sinha, R., & Potenza, M. N. (2013). Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: A diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, 34(5), 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hbm.21491>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Estella NM, Sanches LG, Maranhão MF, et al. Brain white matter microstructure in obese women with binge eating disorder. *Eur Eat Disorders Rev*. 2020;1–11. <https://doi.org/10.1002/erv.2758>

Apêndice 4. Entrevista Telefônica

1. Entrevista Telefone (TMS)

Objetivo: O primeiro contato com o paciente deve ser feito para explicar a possibilidade da participação na pesquisa e para levantar dados básicos de inclusão e exclusão do paciente.

Sugestão do que falar ao telefone:

Olá, me nome é _____ eu sou (médica, psicóloga, etc) do Hospital São Paulo trabalhando na unidade de transtornos alimentares (PROATA).

Estou ligando porque estamos fazendo uma pesquisa que talvez possa despertar seu interesse.

Nossa pesquisa é uma tentativa de tratamento para evitar compulsão alimentar, ou o comer sem controle. Antes de explicar melhor a pesquisa posso te fazer algumas perguntas?

Se o paciente falar sim, siga em frente.

Entrevistador: _____ Data da entrevista: _____

1. Nome completo do paciente: _____

2. Data de nascimento: _____ Idade: _____

3. Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

4. Diagnosticado com TCA? _____

5. Sintomas de TCA? Quais? _____

6. Sabe escrever e ler? _____ Estudou até _____

7. Ocupação profissional? _____

8. Canhoto ou destro? _____

9. Alguma doença clínica (diabetes)? _____

10. Medicação/dose/tempo? _____

11. Algum metal no corpo, marca passo, piercing? _____

12. Já fez exame de imagem? _____

13. História de epilepsia, head or eye injury? _____

14. Grávida ou amamentando? _____

15. Ciclo menstrual normal? Último dia da menstruação? _____

16. Dependência de substância? Fuma? Quantos cigarros por dia? _____ (< 5 cigarros por dia – ok)

17. Fazendo algum tratamento para TCA? _____

****Se o paciente parece preencher os requisitos de inclusão continue:

Sugestão:

Muito obrigada. Baseado nas informações que me passou, você é um possível candidato para nosso estudo, para ter certeza temos que te ver pessoalmente. Resumindo, o estudo implica na aplicação de estimulação magnética (isto é, nós estimulamos seu cérebro) com a intenção de diminuir a compulsão alimentar e consequentemente seu peso. Nós esperamos também que seu desempenho cognitivo e seus hormônios melhorem durante o tratamento. Podemos explicar tudo com mais detalhes se você se comprometer a vir na primeira consulta.

Durante a primeira consulta vamos fazer m exame clínico, exame de sangue e questionários. Tudo isso sem custo para você, e podemos discutir alguns dos resultados desses exames com você. Para ajudar oferecemos o transporte de ônibus.

Se o paciente falar sim, marque a consulta de manhã às 7 ou 8h.

Consulta marcada para: _____

Telefone residencial: _____

Telefone celular: _____

Número do cartão SUS: _____

**Pedir para o paciente trazer a cópia do cartão SUS se tiver e a cópia do RG.

Apêndice 5. Rastreamento e Entrevista Clínica

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____ 1

Rastreamento (screening) TMS

Esta entrevista de rastreamento, os itens abaixo devem ser completados de acordo com o protocolo. Caso houver qualquer modificação ou desvio por favor, descrever.

1. Consentimento (2 cópias) ☐
2. Dados Demográficos ☐
3. Dados Clínicos / Histórico Menstrual ☐
4. EDE 17.0 ☐
5. SCID (Abuso de Substância se necessário) ☐
6. Avaliação corporal (peso, altura, IMC, instruções de diário alimentar e compulsões) ☐
7. Questionários
(FCQ-T, TEF-Q, EDE-Q, BES, LOCES, UPPS, DASS-21, BSQ, SF-12) ☐
8. Exames clínicos ☐
9. Inclusão e Exclusão verificada ☐
10. Reembolso/recibo de custos ☐

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____ 2

Estimulação Transcraniana Magnética em Pacientes com Compulsão Alimentar

1. CONSENTIMENTO

Profissional fazendo a entrevista: _____

Data da entrevista: _____

SUS: _____ RG: _____ (cópia do RG e cartão SUS)

2. DADOS DE CONTATO/DEMOGRÁFICOS

Nome completo do paciente e iniciais: _____

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Endereço: _____ E-mail: _____

Telefone residencial: _____ Telefone celular: _____

Ocupação: _____ Nível escolar: _____

Circule 1:

Eu moro: _____ com meu parceiro (marido/namorado) / com meus pais / sozinha

Eu sou: _____ branca / asiática / negra / outras: _____

Eu nasci: _____

Eu tenho X filhos: 0 / 1 / 2 / 3 / 4

Eu fumo: _____ sim / não Se sim, fumo _____ cigarros por dia

E geralmente como _____ refeições e _____ lanches por dia.

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____ 3

3. DADOS CLÍNICOS

- | | | |
|---|-----|-----|
| 1. Você fuma mais que 5 cigarros por dia? | SIM | NÃO |
| 2. Você consome bebida alcoólica? Quantas bebidas você consome em média dos último 7 dias? Consumo de álcool significativo? | SIM | NÃO |
| 3. Você toma alguma medicação? | SIM | NÃO |
| (lista de medicação) | | |
| 4. você está em tratamento psiquiátrico, psicológico ou tomando alguma medicação? | SIM | NÃO |
| Tratamento: _____ medicações/doses | | |
| 5. Você está grávida ou pretende ficar? | SIM | NÃO |
| 6. Se você é sexualmente ativa, você usa algum tipo de prevenção? | SIM | NÃO |
| Se sim, qual? _____ | | |
| 7. Você é destra? | SIM | NÃO |
| 8. Você já teve alguma doença neurológica (derrame), alguma lesão cerebral (cabeça) ou nos olhos? Alguma cirurgia? | SIM | NÃO |
| 9. Você já teve alguma convulsão, epilepsia? E alguém na sua família? | SIM | NÃO |
| 10. Você tem algum implante cirúrgico, metal, marca passo no seu corpo? | SIM | NÃO |
| 11. Você tem medo de ficar em lugares pequenos ou apertados? | SIM | NÃO |

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____

4

HISTÓRICO MENSTRUAL

1. Idade da menarca: _____
2. Você tem ciclos menstruais regulares? (28-35 dias)
3. Você toma (atualmente) algum remédio que pode interferir com o seu ciclo menstrual?
Ex. estrogênio, progesterona, mirena IUD, provera injections
Se sim, qual? _____ Desde quando? _____
4. Qual foi a data da sua última menstruação?
5. Quantos dias dura seu ciclo menstrual?
6. Como é seu fluxo menstrual? (bastante, normal, leve, pouco)
7. Nos últimos 3 meses você tem menstruado normalmente?
8. Quando você acha que vai ficar menstruada de novo?

4. EDE 17.0

Diagnóstico de BED (EDE 17.0) SIM NÃO

Já recebeu diagnóstico de BED anteriormente? SIM NÃO

Data do diagnóstico anterior: _____ Duração da doença (meses): _____

Profissional que diagnosticou/local: _____

5. SCID (abuso de substância se necessário)

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____

5

6. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Medidas de peso e altura serão feitas 3 vezes para cada participante.

Instruções para o diário alimentar e o registro de compulsões alimentares

	1	2	3	Média
Peso (kg)				
Altura (cm)				
Circunferência Abdominal				
Circunferência Quadril				
IMC				

7. EXAMES DE SANGUE CLÍNICO

	Hemograma	Glicemia de jejum	Glicemia/ Insulina	TSH	Tiroxina livre (T4)	Teste de gravidez (se necessário)
Resultado						
Normal (Sim ou Não)						

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____

6

8. INCLUSÃO E EXCLUSÃO

INCLUSÃO PARA RANDOMIZAÇÃO

Todos os critérios devem ser positivos exceto o número 6

- | | |
|---|---|
| 1. O participante é mulher e tem entre 18 e 55 anos? | SIM ☐ |
| 2. O participante é destro? | SIM ☐ |
| 3. O participante é diagnosticada com BED (EDE 17.0) | SIM ☐ |
| 4. IMC ≥ 35 kg/m ² e peso ≤ 150 kg? | SIM ☐ |
| 5. Habilidade de escrever, ler e entender os elementos da pesquisa? | SIM ☐ |
| 6. Ciclo menstrual normal? (28-35 dias) | SIM ☐ NÃO ☐ |
| 7. Exame de sangue apropriado para pesquisa? | SIM ☐ |

EXCLUSÃO PARA RANDOMIZAÇÃO:

Todos os critérios devem ser negativos

- | | |
|---|------------------------------|
| 1. História de alguma doença neurológica (derrame), alguma lesão cerebral (cabeça), ou nos olhos | NÃO ☐ |
| 2. Implante metálico, marca-passo, claustrofobia ou contraindicação para fMRI ou rTMS | NÃO ☐ |
| 3. Uso atual de medicações psiquiátricas (exceto antidepressivos de dose estável por pelo menos um mês) | NÃO ☐ |
| 4. Uso atual (ou nos últimos 3 meses) de medicações para obesidade | NÃO ☐ |

#1 Rastreamento. Iniciais do Participante: _____ Número: _____ 7

- 5. Diagnóstico de Diabetes Mellitus NÃO ☐
- 6. Indicação de tratamento psiquiátrico imediato NÃO ☐
- 7. Dependência de substância (> 5 cigarros por dia) NÃO ☐
- 8. Em tratamento psicológico para o transtorno alimentar NÃO ☐
- 9. Síndrome de Cushing's ou Turner's NÃO ☐

Incluído na pesquisa?

Sim ☐

Não ☐

Assinatura do pesquisador: _____

9. Reembolso/recibo custo?

Sim ☐

Não ☐

9. ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica



Termo de Consentimento livre e Esclarecido

(de acordo com a Resolução 466/12 – CNS)

I- Dados a respeito da Pesquisa

1- Título do protocolo de pesquisa

Estudo Duplo-cego, randomizado e placebo-controlado sobre os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva em pessoas obesas com transtorno de compulsão alimentar.

2- Pesquisador(a) Responsável

Profª Drª Angélica de Medeiros Claudino

3- Tempo de duração da Pesquisa

Aproximadamente 4 meses

II- Registro das explicações do pesquisador ao paciente sobre a pesquisa

Se decidir participar de nosso estudo, é importante que leia as informações a respeito dele e de seu papel enquanto participante da pesquisa. É preciso entender a natureza, os riscos e benefícios da sua participação, dando também seu consentimento livre e esclarecido por escrito. Você pode recusar sua participação neste estudo desde já ou a qualquer momento durante a realização do mesmo, retirando seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo à sua relação com o pesquisador ou a instituição que apoia esta pesquisa. Este Termo de Consentimento tem 2 vias, sendo que uma via ficará com o pesquisador responsável e a outra ficará com você, caso aceite participar.

1- Objetivos da Pesquisa

O objetivo principal de nosso estudo é investigar o efeito de um tratamento chamado “Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (EMTr)” na frequência de episódios de compulsão alimentar em pessoas obesas que sofrem de um transtorno alimentar denominado “Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA)”. O aparelho utilizado para o tratamento com EMTr permite estimular o cérebro humano, sem necessidade de nenhum procedimento cirúrgico, nem de anestesia; isso significa que, caso aceite participar da pesquisa, ficará acordado(a) durante todas as sessões de EMTr. Trata-se de uma técnica que vem sendo investigada como possível tratamento

1/5



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica



para diferentes transtornos psiquiátricos. Embora a Depressão tenha sido a mais bem estudada até o momento, nos últimos anos surgiram evidências de que a EMTr pode também trazer benefícios para pacientes que apresentam episódios repetitivos de compulsão alimentar.

Além de investigar se a EMTr pode diminuir a compulsão por alimentos e auxiliar na redução do peso, essa pesquisa também permitirá compreender melhor o funcionamento do cérebro e do organismo de pessoas com compulsões alimentares.

2- Procedimentos que serão utilizados e propósitos

Nosso estudo terá 2 grupos de pacientes: um grupo vai receber tratamento com EMTr e virá para fazer 1 sessão de estimulação (que dura, em média, 20 minutos) 3 vezes por semana, totalizando 20 sessões (isso vai levar, aproximadamente, 7 semanas). O outro grupo receberá um tratamento similar, só que com o aparelho de EMTr inativo (é o que chamamos de “grupo placebo”). Nesse último caso a estimulação magnética parece real, mas não faz nenhum efeito, e é usada para estudar o que acontece com as pessoas que não recebem a estimulação magnética transcraniana e melhor compará-las com as que receberam a estimulação real. Enquanto estiver no estudo, você não saberá se está recebendo estimulação real ou placebo e a definição do grupo em que você vai ficar será feita por sorteio. O pesquisador principal também não terá a informação a respeito de quem está recebendo tratamento real e quem não está. No entanto, o pesquisador do estudo que realizará as aplicações de EMTr saberá em que grupo você estará, se no grupo ativo ou inativo. Esta informação poderá ser revelada a qualquer momento caso haja necessidade (por qualquer razão), porém neste caso você precisará interromper sua participação neste estudo.

Antes de começar a fazer as sessões de EMTr, você terá seu peso e sua altura verificados e registrados, passará por entrevistas e responderá a alguns testes. O objetivo dessas avaliações é verificar sua condição de saúde, física e mental, e compreender de maneira mais detalhada as características do seu quadro alimentar. Esta avaliação será repetida mais 3 vezes: uma no meio do tratamento (sendo que esta é uma avaliação mais rápida), outra após a última sessão de EMTr e a última 2 meses mais tarde, após o término do tratamento. Você também responderá alguns testes específicos chamados “testes neuropsicológicos”, antes e depois do tratamento com EMTr. A intenção é detalhar melhor as chamadas “funções mentais”, tais como atenção, memória, linguagem, tomada de decisões, etc. Alguns destes testes serão respondidos no computador, com orientações dadas pelo profissional que estará fazendo a avaliação. Dessa maneira, saberemos se o tratamento trouxe algum benefício e se esses benefícios se mantiveram mesmo depois da interrupção das sessões de estimulação magnética. Antes do início do estudo, quando necessário, os pesquisadores pedirão que você faça um teste de gravidez (teste de farmácia, que será fornecido a você). Outros procedimentos também serão realizados durante o estudo:

2/5



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica



Coleta de sangue de veia periférica (antebraço)- 2 coletas serão feitas antes da primeira sessão de estimulação magnética, sendo que uma delas será feita por medidas de segurança e para ajudar a definir se você apresenta condições de participar da pesquisa, enquanto a outra será feita para medir os níveis de algumas substâncias que podem influenciar o apetite e o comportamento alimentar. Para sabermos se as sessões de EMTr influenciaram de alguma forma as quantidades dessas substâncias no sangue, repetiremos a coleta ao final do tratamento e, novamente, 2 meses depois que o tratamento tiver terminado.

Coleta de saliva e de fios de cabelo- precisaremos colher amostras de sua saliva e alguns fios de cabelo (2 vezes, 2 a 3 fios por vez), para que possamos quantificar no seu organismo uma substância chamada cortisol (conhecido como hormônio do estresse), que pode ter influência no padrão de alimentação das pessoas. Para saber se as sessões de EMTr tiveram algum impacto nas quantidades de cortisol que seu organismo produz, faremos o teste do cortisol salivar 3 vezes (antes da primeira sessão de estimulação magnética, ao final do tratamento e 2 meses depois) e o do cortisol capilar 2 vezes (antes da primeira sessão e 2 meses depois da última sessão).

Exame de Ressonância Magnética Funcional (RMf) do cérebro- esse exame analisa o fluxo sanguíneo no cérebro para detectar as áreas de atividade. Essas mudanças no fluxo, que são capturadas em um computador, ajudam os médicos a compreender melhor a forma como o cérebro funciona. O exame será feito 2 vezes, no início e ao final das sessões de EMTr, e não haverá uso de contraste. Durante o exame de ressonância funcional, você ficará deitado(a) e será orientado(a) a responder um teste, que será adaptado para que você possa realizá-lo sem precisar sair da máquina, podendo permanecer deitado(a). Esse exame, que dura cerca de 40 minutos, poderá nos mostrar como o tratamento que estamos propondo pode influenciar a atividade de seu cérebro e como essas modificações podem se relacionar com a melhora dos sintomas.

3- Desconfortos e Riscos

As queixas mais frequentes dos indivíduos que se submeteram ao tratamento com EMTr em estudos anteriores são de desconforto no local da aplicação e de dores de cabeça. Geralmente a dor de cabeça tem intensidade leve e costuma melhorar com analgésicos (como a dipirona e o paracetamol). Existe um risco pequeno de que esse procedimento possa desencadear convulsões. Esse risco foi mostrado em trabalhos anteriores e, desde então, foram estudadas as maneiras de reduzi-lo. Nesse estudo, seguiremos as medidas de segurança indicadas para minimizar as chances de que uma convulsão venha a ocorrer. Além disso, as aplicações de estimulação magnética serão feitas por profissionais devidamente treinados, que acompanharão os participantes do estudo em todas as sessões de EMTr.

3/5 Também é importante dizer que, durante o exame de ressonância magnética funcional, algumas pessoas podem se sentir ansiosas, principalmente aquelas que não

PROATA - PROGRAMA DE ATENÇÃO AOS TRANSTORNOS ALIMENTARES

R. Borges Lagoa, 570 – 7º andar Conj. 71 - Vila Clementino/ SP CEP: 04038-020
Tel.: (011) 5084-7060/ 5084-7061 E-mail: proata@psiquiatria.upm.br



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica



toleram ficar em locais fechados, com espaço limitado. Para diminuir as chances de que isso venha a ocorrer, todos os que se dispuserem a participar deste estudo serão entrevistados por profissionais treinados, os quais terão condições de fazer uma seleção das pessoas aptas a participarem. Ainda assim, caso você sinta algum mal-estar ou desconforto e decida interromper o exame, poderá fazê-lo a qualquer momento.

Asseguramos que, em caso de qualquer problema relacionado com a pesquisa, ou nos casos em que o pesquisador ache necessário atendimento médico, você terá direito à assistência gratuita, que será prestada no complexo do Hospital São Paulo.

4- Benefícios

Como se trata de um trabalho experimental, não existe garantia de benefício para o participante. Testaremos a hipótese de que a EMTr irá melhorar o quadro de pacientes obesos que apresentam episódios recorrentes de compulsão por alimentos, mas somente após o término do estudo poderemos avaliar se houve ou não algum benefício.

Após término do estudo será oferecida aos participantes a possibilidade de continuidade do tratamento multidisciplinar em nosso programa de transtornos alimentares.

5- Alternativas de tratamento

Atualmente existem algumas classes de medicamentos que, segundo os estudos já realizados, podem ser eficazes no tratamento do Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA) e podem auxiliar na redução do peso em alguns pacientes. Técnicas de psicoterapia individual ou grupal também mostraram trazer benefícios para muitos indivíduos. No entanto, parte dos pacientes pode não tolerar os efeitos colaterais dos medicamentos ou não responderem a esses tratamentos.

III- Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre as garantias dos sujeitos de pesquisa

1- Custos/Reembolso

Esse estudo não requer nenhum tipo de ônus para você, sendo todos os custos de total responsabilidade dos pesquisadores. Sua participação também será voluntária, ou seja, você não receberá nenhuma retribuição financeira.

2- Caráter confidencial da pesquisa

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Psiquiatria e Psicologia Médica



3- Retirada do Consentimento

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso gere qualquer penalidade ao participante.

IV- Informações de endereço institucional, contato do pesquisador responsável e Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de referência.

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Departamento de Psiquiatria.
Programa de Atenção aos Transtornos Alimentares (PROATA). Rua Borges Lagoa,
570- 7º andar, cj 71- Vila Clementino, São Paulo. CEP 04038-020. Tel: (0xx11)
5576-4990 ramal 1338.
CEP- – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail:
cepunifesp@unifesp.br.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito dos dados que li ou que foram lidos para mim, descrevendo o **“Estudo Duplo-cego, randomizado e placebo-controlado sobre os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva em pessoas obesas com transtorno de compulsão alimentar”**. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do sujeito da pesquisa

Assinatura do responsável pelo estudo

São Paulo, _____ de _____ de 20 ____.

Anexo 2. Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Duplo-cego, randomizado e placebo-controlado sobre os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva em pessoas obesas com transtorno de compulsão alimentar.

Pesquisador: Angélica de Medeiros Claudino

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 26164614.7.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Universidade Federal de São Paulo

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 638.777

Data da Relatoria: 14/05/2014

Apresentação do Projeto:

A presença de compulsão alimentar (CA) é uma característica central das síndromes bulímicas. O transtorno de compulsão alimentar (TCA) é uma nova categoria no DSM-5 e com frequência se encontra associado a um elevado índice de massa corporal (IMC). Os mecanismos neurais subjacentes à CA são de grande interesse no que diz respeito ao desenvolvimento de novas intervenções. Evidências sugerem que a fissura por drogas e a fissura por comida compartilham mecanismos neurais semelhantes. Estes demonstram uma hiperatividade nos córtices orbitofrontal e cíngulo anterior, bem como falha na influência reguladora dos circuitos prefrontais laterais. Vários estudos invadidos começaram a avaliar os potenciais benefícios da estimulação cerebral na redução do desejo por comida e dos comportamentos aditivos, com resultados promissores. Descobertas anteriores testando uma única sessão de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) em mulheres saudáveis com altos níveis de fissura por alimentos e em indivíduos com bulimia nervosa ou transtorno alimentar do tipo bulímico relatam redução da fissura por alimentos e da CA, fornecendo evidências que dão suporte a uma investigação mais ampla e aprofundada dos benefícios associados à EMTr. Os estudos com neuroimagem contribuíram de forma significativa para a compreensão dos transtornos psiquiátricos e dos mecanismos neurais afetados pela intervenção com EMTr.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 638.777

Objetivos: o objetivo primário é investigar os efeitos da EMTr sobre a frequência dos episódios de CA. Objetivos secundários incluem a avaliação dos efeitos da EMTr sobre a fissura por comida, peso corporal, atividade cerebral, cognição, psicopatologia geral e regulação hormonal.

Métodos: sessenta mulheres obesas com TCA serão randomizadas para receber 1 sessão de EMTr (n=30) ou placebo (n=30) 3 dias/semana, totalizando 20 sessões. Resultados Esperados: o principal resultado esperado é que a intervenção com EMTr irá reduzir a fissura por alimentos e a frequência das CA. Consequentemente, espera-se que o peso também seja reduzido. Espera-se ainda que haja melhora do desempenho cognitivo e do perfil dos marcadores biológicos.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário é investigar os efeitos da EMTr sobre a frequência dos episódios de CA. Objetivos secundários incluem a avaliação dos efeitos da EMTr sobre a fissura por comida, peso corporal, atividade cerebral, cognição, psicopatologia geral e regulação hormonal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, desconforto leve, com procedimento de coletas de sangue, saliva e de fios de cabelo. Haverá Exame de Ressonância Magnética Funcional (RMf) do cérebro- sem contraste.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia proposta

Participantes: O estudo recrutará 60 indivíduos obesos com transtorno de compulsão alimentar que serão submetidos à intervenção (EMTr real ou simulada) e mais 30 indivíduos que irão compor um grupo controle para efeito de comparação de medidas de biomarcadores, neuroimagem avaliação neuropsicológica basais, sendo este grupo composto de 30 indivíduos sem diagnóstico de transtorno alimentar (15 obesos e 15 com peso normal).

Desenho e Intervenções: ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Os indivíduos que aceitarem participar, após preenchimento do Termo de Consentimento, serão tratados com 1 sessão de EMTr 3 vezes/semana, totalizando 20 sessões (total de 20.000 pulsos). O alvo da estimulação é o Córtex Pré-frontal Dorsolateral Esquerdo (CPFDLE), cuja localização será feita por neuronavegação; serão utilizados os seguintes parâmetros para estimulação: frequência de 10 Hz e intensidade de 110% do limiar motor do indivíduo (1500 pulsos por sessão); 20 séries de 5 seg. com 55 seg. de intervalo entre as séries administradas ao longo de 20 min.

Crítérios de inclusão para randomização

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 638.777

1. Mulheres de 18 a 55 anos de idade;
2. Diagnóstico de TCA de acordo com os critérios propostos pelo DSM-5;
3. IMC 35 kg/m² e peso 150 kg;
4. Termo de Consentimento assinado;
5. Habilidade de escrever, ler e entender todos os elementos do estudo;
6. Exames laboratoriais básicos dentro dos intervalos de normalidade (glicemia de jejum, razão glicemia/insulina, hemograma, TSH);
7. Ciclos menstruais normais, duração de 18-35 dias (para indivíduos sem ciclos normais será realizada estratificação).

Critérios de inclusão para controles

1. Critérios 1, 4, 5, 6 e 7 usados na randomização; 2. IMC entre 19 e 24.99 kg/m² para controles de peso normal e IMC 35 kg/m² (e peso 150 kg) para controles obesos

Procedimentos

1. Exames laboratoriais

- Exames laboratoriais que serão usados na seleção da amostra (realizados 1 vez, antes do início da intervenção): glicemia de jejum, razão glicemia/insulina, hemograma, TSH; o teste de gravidez também será realizado, quando indicado.

- Dosagem de biomarcadores (será realizada 2 vezes – baseline e após intervenção com EMTr): BDNF, PCR, TNF-alfa, IL-2, IL-6, IL-10, leptina, grelina

- Dosagem de estrogênio (baseline e após término da intervenção com EMTr)

2. Curva de cortisol salivar – a curva de cortisol salivar será feita em 3 ocasiões (baseline, ao final da intervenção com EMTr e 8 semanas após), juntamente com a Tarefa do desafio da comida, conforme descrito em estudos anteriores (Van den Eynde et al., 2010).

3. Avaliação do cortisol capilar – baseline e 8 semanas após fim da intervenção

4. Intervenção – 1 sessão de EMTr 3x/semana, totalizando 20 sessões

5. Tarefa do desafio da comida – requer que participante assista a um trecho de filme + exposição a alimentos para estimular o desejo por comida (com medidas de cheiro, aparência e sabor dos alimentos mostrados). Posteriormente serão preenchidas Escala Analógica visual da "vontade de comer", "fome", "tensão" e "humor" e o questionário de "craving" por comida (estado).

6. Ressonância Magnética Funcional (RMf) – realizada antes e após intervenção com EMTr. Os controles sem transtornos alimentares, que não sofrerão intervenção, também serão submetidos à RMf uma vez. Todos realizarão teste Stroop na máquina de ressonância, o que é útil para a avaliação do impacto cognitivo da intervenção a ser realizada no presente estudo, uma vez que

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 638.777

possibilita o engajamento de regiões de interesse a serem observadas durante a realização da tarefa. Espera-se que os indivíduos com TCA apresentem não apenas uma hipoativação das regiões envolvidas na inibição de respostas automáticas em relação aos controles, mas também diferenças no padrão de ativação da região do córtex pré-frontal em relação à seção neutra do teste (palavras não alimentares)

Instrumentos

1. Para avaliar a sintomatologia

- Serão utilizados os seguintes instrumentos: Inclusão / exclusão – Checklist; Eating Disorders Examination – Questionnaire – EDE-Q (Questionário do Exame de Transtornos Alimentares); Food Craving Questionnaire – Trait e State (Questionário de Fissura Alimentar (craving) – Traço e Estado); Escalas de Beck para Depressão e Ansiedade; Three-factor Eating Questionnaire (Questionário Alimentar de 3 Fatores); Lista de tolerabilidade; Questionário de segurança EMT; Medidas da Escala Visual Analógica para fissura alimentar, estado de tensão, humor e desejo de ter uma compulsão alimentar (utilizadas durante a tarefa de desafio alimentar); Módulo TCAP do Eating Disorders Examination (EDE 16.0) – Exame de Transtornos - Alimentares versão 16 (traduzida e adaptada pelo coordenador do estudo); Módulo de dependência de substâncias de SCID-I / P (se necessário)

2. Testes neuropsicológicos- Todos os pacientes do estudo serão submetidos à testagem neuropsicológica antes e após do tratamento com EMTr. Para efeito de comparação, 60 30 controles sem transtorno alimentar (sendo 30 15 obesos e 30 15 indivíduos de peso normal) também passarão por avaliação neuropsicológica. A bateria utilizada consiste nos seguintes testes: Iowa Gambling Task (IGT)(versão computadorizada); Teste de Desempenho Contínuo- Pares Idênticos (TDC-PI)(versão computadorizada); Stroop Emocional (versão alimentar computadorizada); Number Letter Task(versão computadorizada); Keep Track Task(versão computadorizada); Vocabulário(WAIS-III); Raciocínio Matricial(WAIS-III).

Cálculo amostral e Análise Estatística

Para estimar o tamanho da amostra, foram utilizados os seguintes parâmetros:

- Tamanho do efeito $f = 0,31$ (considerado pequeno)
- Probabilidade de erro Alpha = 0,05
- Poder = (probabilidade de erro de 1-) = 0,8
- Número de grupos = 2
- Número de medições através do follow-up = 3
- Correlação entre medições repetidas = 0,5

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 638.777

Inferência Estatística

Dois tipos diferentes de análises serão utilizados para avaliar a eficácia da ETMr. O primeiro método (e padrão) é a intenção de tratar (ITT) via ANOVAs em caso de homogeneidade de variância observada e a distribuição normal entre as variáveis de resultados primário e secundário; ITT assume que todos os pacientes alocados para a intervenção de fato a receberam (Campbell, Elbourne, & Altman, 2004). Por outro lado, em caso de violação dos pressupostos acima citados, ANOVAs não paramétricas serão consideradas. O outro método, o método de estimativa CACE (Angrist, Imbens, & Rubin, 1996; Jo & Muthén, 2001), levará em conta a situação de cumprimento (aderência do paciente ao EMTr). O status de conformidade é definido aqui como pelo menos uma das sessões de EMTr; a estimativa CACE, portanto, proporciona um efeito realista e é estimada com base no modelo de equações estruturais com grupos latentes. Toda a inferência estatística será feita via Mplus 7.0

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados (FOLHA DE ROSTO, PROJETO DE PESQUISA E TCLE)

Apresentada autorização da Coordenadoria de Ensino e Pesquisa do HU/HSP para a realização da pesquisa.

Patrocínio: FAPESP (projeto submetido)

Recomendações:

NADA CONSTA

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas de pendências atendidas adequadamente: descritos os custos e financiamento do estudo, apresentado novo TCLE de acordo com a Resol CNS 466/12; apresentada a autorização do HU/HSP ; e descritos os riscos dos procedimentos no projeto e no TCLE.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5539-7162

Fax: (11)5571-1062

E-mail: cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO - UNIFESP/
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 638.777

(anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

SAO PAULO, 07 de Maio de 2014

Assinador por:
José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br